

Grundzüge einer Biologie des menschlichen Plazenta mit ...

Isidor Hofbauer



GRUNDZÜGE

EINER

BIOLOGIE DER MENSCHLICHEN PLAZENTA

MIT BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG

DER

FRAGEN DER FÖTALEN ERNÄHRUNG

VON

DR. J. HOFBAUER

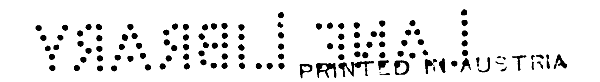
MIT FÜNF TAFELN UND ZWEI TEXTFIGUREN



WIEN UND LEIPZIG
WILHELM BRAUMÜLLER
K. U. K. HOF- UND UNIVERSITÄTS-BUCHHÄNDLER
1905



DRUCK VON FRIEDRICH JASPER IN WIEN.





SEINEN LEHRERN

DEN HOFRÄTEN

ERNST LUDWIG UND FRIEDRICH SCHAUTA

VORSTAND DES INSTITUTES FÜR MEDIZINISCHE CHEMIE

VORSTAND DER I. FRAUENKLINIK

IN WIEN

IN DAUERNDER DANKBARKEIT UND VEREHRUNG

ERGEBENST ZUGEEIGNET

VOM VERFASSER.

VORWORT.

Indem ich vorliegendes Werk der Öffentlichkeit übergebe, vermag ich es kaum, eines gewissen Bangens und Gefühles der Beklemmung Herr zu werden. Handelt es sich doch hier darum, mit den hergebrachten Traditionen in den meisten Punkten zu brechen, die bisher geltenden Vorstellungen von der Funktion der Plazenta als eines Filters oder auslesenden Siebes als unhaltbar darzustellen, sondern auch in diesem Organ den Herd komplizierter chemischer Vorgänge zu erkennen; so werden, wie in vieler anderer Richtung, auch hier die Doktrinen der physiologischen Chemie zum Bau der neuen Lehre herangezogen, die Fesseln der herkömmlichen Tradition gesprengt und die Fundamente eines neuen Systems errichtet. Was mich jedoch etwas freier ausblicken läßt, ist die Übereinstimmung, welche die an der menschlichen Plazenta neu erhobenen Tatsachen mit einer Fülle von Momenten aufweisen, die uns dank der umfangreichen, verdienstvollen Arbeiten besonders deutscher Autoren über tierische Plazentation, und zwar im besonderen mit Berücksichtigung der Ernährungsphysiologie des fötalen Organismus, einen gewissen Einblick in die vitalen Bedingungen gestatten, unter welche die fötale Entwicklung vermöge des von seiten der maternen Gewebe gelieferten Nährmateriales gestellt ist. So steht der morphologischen Entwicklungslehre, welche die gestaltliche Entwicklung der Organe und Organsysteme behandelt, die biochemische Forschungsrichtung gegenüber, und diese soll, soweit sie die Plazenta, das spezifische Assimilationsorgan der sich entwickelnden Frucht, betrifft, in erster Linie Berücksichtigung finden. Ein größeres Tatsachenkontinuum zwingt uns hier, eine Summe physikalischer und chemischer Bedingungen der Zellfunktionen anzuerkennen, durch welche wir erst mit den Gesetzmäßigkeiten vertraut werden, nach denen dieselben verlaufen. Demnach vermögen wir die Physiologie dieses Organes,

insoweit es sich um den Ablauf fermentativer Prozesse handelt, als in die angewandte Chemie gehörig aufzufassen.

Damit erscheint zum Teil eine jener Forderungen erfüllt, welche die Embryologen für die Ausgestaltung ihrer Disziplin postulieren. Ich zitiere Kollmann: »Die Entwicklungsgeschichte steigt nur zu höherer Kenntnis empor durch die Wechselwirkung verschiedener Forschungsgebiete« (Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte). Der innige Zusammenhang großer Wissensgebiete tritt aber speziell bei diesen Fragen mit deutlicher Schärfe hervor, wenn gerade von seiten der wissenschaftlichen Geburtshilfe stets der Versuch gemacht wird, ihrer Lösung näher zu kommen, um »in diesen dunklen Weltteil der fötalen Ernährung tiefer einzudringen« (Fehling, Akademische Antrittsvorlesung, Basel). Die notwendige Zusammengehörigkeit dieser beiden Disziplinen wird wohl kaum besser illustriert als durch die Worte Kollmanns: »Eines (sc. Forschungsgebiet) hat wegen des langen historischen Verbandes das erste Anrecht darauf, im Zusammenhange mit der Entwicklungsgeschichte genannt zu werden, die Geburtskunde. Sie war es, welche die Erfahrungen der Embryologie gastlich aufnahm und ihnen eine getreue Überlieferung zuteil werden ließ. Denn die Entwicklung der Eihüllen oder Hüllen des Embryo, das Wachsen des Fötus, die Beziehungen zwischen Mutter und Frucht bedeuten vielleicht verbindende Brücken unseres rein theoretischen Gebietes der Embryologie hinüber zur Geburtskunde« (l. c.).

Wie in dem kurzen historischen Überblick, welcher der Monographie beigegeben ist, gezeigt wird, haben die Ansichten über die Stellung der Plazenta in dem Stoffwechselgetriebe des fötalen Organismus fast dieselben Wandlungen durchgemacht, denen man auch in dem geschichtlichen Werdegang der Anschauungeu über Bau und Funktion der Ernährungsapparate des Erwachsenen begegnet. Man huldigte teils mechanistischen, teils wieder vitalistischen Vorstellungen. So beansprucht die auffallende Gleichmäßigkeit der Entwicklung beider Disziplinen erhöhtes historisches Interesse.

Den breitesten Raum in der Anordnung des Stoffes vorliegender Monographie nimmt demgemäß der biochemische Teil ein: Die Stoffwechselvorgänge in der menschlichen Plazenta finden hier, soweit diese bisher einer Untersuchung zugänglich waren, ihre Besprechung. Von einer Vollständigkeit kann naturgemäß noch keine Rede sein; es handelte sich nur darum, die neugewonnenen Erfahrungen einheitlich darzustellen, die vielfache Analogie zwischen den Vorgängen in der Chorionzotte und der Darmwand, dem spezifischen Assimilationsorgane, hervor-

zuheben, aber auch die Differenzen zwischen den beiden Organsystemen kritisch zu beleuchten, um so ein gewisses übersichtliches Bild von dem vitalen Getriebe in der menschlichen Plazenta zu schaffen. Eine eingehendere Beschäftigung mit den Fermenten, welche der Plazenta innewohnen, wird weiterhin erforderlich sein; desgleichen der Ausbau verschiedener Abschnitte, sowie das Studium vielfacher im Stoffe angedeuteter Fragen.

Das Problem der »spezifischen Ernährung« ist es, welche den Untersuchungen, die im biochemischen Teile besprochen sind, Ziel und Richtung gab; die Ergründung der Phänomene, ob auch die zelligen Elemente der Plazenta vermöge ihnen innewohnender Kräfte selbsttätig, wie waltend, aus dem umgebenden Medium, dem maternen Blute, die zum Aufbau des Fötalleibes notwendigen Nährstoffe nach vorheriger bestimmter chemischer Umwandlung aufnehmen, war maßgebend für die ganze Gedankenrichtung. Hier mußte der Angelpunkt des Problems gelegen sein. So sehen wir ja auch für andere Organe den Begriff der Assimilation durch die Erfassung des Gedankens von der relativen Autonomie der Organelemente unter einem anderen Gesichtswinkel betrachtet als durch die Vorstellung von rein physikalisch wirksamen Prinzipien. Als erste Pioniere dieser Bewegung seien Hoppe-Seyler, Heidenhain und Bunge genannt; eine vorläufige Interpretation hatten diese Anschauungen in Haller und Bordeu, Joh. Müller und C. Friedr. Wolff gefunden. Das charakteristische Gepräge der neuen Lehre ist: Verlegung der elektiven Funktionen in die Zelle und teilweise Erläuterung der Phänomene durch chemische Affinitäten und durch Osmose. Da in ihrem Aufbaue die Chorionzotte weitgehende Ähnlichkeiten mit dem histologischen Bilde der Dünndarmzotte bietet, so war es naheliegend, all die Methoden, deren sich die Physiologie und physiologische Chemie zur Ergründung der verschiedenen Assimilationsprozesse bedient, auf die Forschung bezüglich der assimilierenden Funktionen der Plazenta zu übertragen; somit sind die von mir verwendeten Methoden nicht neu, sie sind den genannten Disziplinen entlehnt. Dadurch war aber anderseits eine feste Handhabe zur Beurteilung der gewonnenen Resultate gegeben; wir rechnen nun nicht mehr mit Worten und Begriffen, sondern mit Beobachtungen, mit Tatsachen. Diese werden auch vorzugsweise berücksichtigt: der Theorie ist nur der Spielraum gewährt, der unbedingt erforderlich. »So wenig Theorien wert sind ohne festen Boden, so wenig sind Tatsachen wert, die zusammenhanglos nebeneinanderliegen« (Weismann).

Diese Grundsätze sind es auch, welche für die beiden anderen Abschnitte der Monographie maßgebend sind, die Morphologie und die Biophysik. In dem ersteren werden die histologischen Details der Chorionzotte nach Möglichkeit berücksichtigt, die Streitfragen über einzelne Punkte berührt. Der biophysische Teil soll eine Übersicht über die Bewegungs- und Wachstumserscheinungen bieten. Der Vollständigkeit halber ist im »Anhang« eine Zusammenstellung der Daten gegeben, die sich auf den Übergang von Toxinen, Bakterien etc. von Mutter auf Kind beziehen.

Jedem größeren Abschnitte wurde ein Literaturverzeichnis beigefügt, welches Angaben über die wichtigsten zitierten Arbeiten enthält. Ist in einer derartigen Arbeit eine Zusammenstellung der einschlägigen Literatur enthalten, so wird auf dieselbe besonders verwiesen, um nicht auf die einzelnen Spezialuntersuchungen eingehen zu müssen.

Daß es die Kräfte eines einzelnen überschreiten würde, die auf mannigfache spezielle Gebiete sich erstreckenden Untersuchungen selbständig, ohne werktätige Unterstützung der betreffenden Fachvertreter durchzuführen, bedarf wohl keines besonderen Hinweises. Dieselbe wurde mir nun aber in der denkbar liebenswürdigsten Weise zuteil. Ich erfülle hier die angenehme Pflicht, dem Chef des Laboratoriums für medizinische Chemie in Wien, Herrn Hofrat Ernst Ludwig, in dessen Arbeitsräumen ich den wichtigsten und schwerwiegendsten, den chemischen Teil meiner Untersuchungen sowie die erforderlichen Tierversuche durchführen durfte, sowie dessen Assistenten, insbesondere Herrn Dozenten Dr. Theodor Panzer, für die rege Anteilnahme an meinen Versuchen, die vielfache Anregung, unermüdliche Unterweisung und Unterstützung in allererster Linie meinen ganz ergebensten, tiefgefühlten Dank abzustatten. Für die gütige Überlassung des erforderlichen anatomischen Untersuchungsmateriales, insbesondere der graviden Uteri, sowie die Erlaubnis, von den Utensilien des reichhaltigen histologischen Laboratoriums des Bettinapavillons Gebrauch zu machen, fühle ich mich dem Vorstand des Pavillons, Herrn Professor E. Wertheim, zu Dank verpflichtet; in gleichem Sinne für die Überlassung mehrerer Föten ganz besonders Herrn Hofrat A. Weichselbaum sowie Herrn Professor Schlagenhaufer. Die Namen der übrigen Herren, die mir bereitwilligst über viele Punkte die gewünschte Aufklärung gaben, aufzuzählen, mangelt der Raum; sie alle mögen meiner stetig dankbaren Gesinnung versichert sein.

Von größeren Literaturwerken wurden außer den im Text namentlich angeführten noch folgende benützt: Die Lehrbücher der physio-

logischen Chemie von Neumeister und Hammarsten, ferner für Fragen des Stoffwechsels und der Bewegungserscheinungen vor allem das führende Handbuch der Pflanzenphysiologie von Pfeffer, für die Histogenese der Plazenta die Monographien von Peters und Strahl (letzterer in Hertwigs Handbuch der Entwicklungsgeschichte).

Die Abbildungen stammen aus dem Stifte des akademischen Malers, Herrn B. Keilitz. Bei der Auswahl der Zeichnungen war der Gedanke maßgebend, die im Text gebotenen Beschreibungen auch durch Wiedergabe von Bildern zu vervollständigen; anderseits aber mußte aus äußeren Gründen von dem ursprünglichen Plane, der Beigabe vieler Abbildungen, zunächst abgegangen werden, und es fand nur eine gewisse Anzahl von Bildern Aufnahme. Ob dadurch trotzdem die Ausführungen des Textes genügende sinnbildliche Darstellung erfahren haben, vermag ich für den Moment nicht zu entscheiden.

Sollte es nun gelungen sein, die Lebensvorgänge im Bereiche der menschlichen Plazenta in ihren Grundzügen annähernd erschöpfend darzustellen, insbesondere die dunklen Kapitel der Ernährungsvorgänge auch nur mit einem matten Lichtschimmer zu erleuchten — wir hätten die Befriedigung, das Ziel vorliegender Monographie erreicht zu haben.

Mit dem Ausbau der biologischen Disziplinen ringt sich eben immer mehr die Tatsache durch, daß den zelligen Gebilden und Zellkomplexen ein besonderes Eigenleben innewohnt, welches im Verein mit physikalischen Bedingungen und chemischen Affinitäten ihr vitales Walten erklärt; das gleiche gilt nun auch für die Leistungen der menschlichen Plazenta.

Treffend zeichnet Bunge die Erkenntnis der wesentlichen Bedeutung dieser Momente für die Biologie im allgemeinen mit dem Satze:

›In der Aktivität, da steckt das Rätsel des Lebens darin.‹

WIEN, November 1904.

Jsidro Hofbauer.

Inhalts-Übersicht.

III. Biophysischer Teil.

Historischer Überblick.

Die Geschichte von der fötalen Ernährung und den physiologischen Funktionen der menschlichen Plazenta fällt zum großen Teil mit dem historischen Werdegang der Vorstellungen von der Entwicklung des fötalen Organismus überhaupt zusammen. Das Interesse für den Entstehungsprozeß des Tierkörpers und dessen Ernährung mußte, da die Fragestellung eine naheliegende und in dem Bestreben des menschlichen Geistes, die Entwicklung des Lebenden kennen zu lernen, begründet, schon frühzeitig wachgerufen werden. Die Geschichte der Embryologie beginnt bei den Griechen; denn hier trifft man zuerst »ausgedehntes Interesse und tieferes Verständnis für die Probleme der Entwicklung und eine Behandlung derselben, die man als wissenschaftlich bezeichnen kann« (Bruno Bloch).

Die hippokratische Schule läßt den Fötus im Uterus mit den Lippen Nahrung und Pneuma saugen. Pneuma und mütterliches Blut strömt aber auch durch den Nabel und bildet Material für den wachsenden Keim; das Pneuma ist insbesondere für die Gestaltung der einzelnen Gewebe erforderlich. Als Nahrung für den Fötus wird ferner die Milch der mütterlichen Brustdrüsen verwendet, welche durch bestimmte Adern zum Uterus geleitet wird. Der weitere Ausbau dieser Lehre findet sich bei Aristoteles: Die Ernährung des Fötus wird durch dessen Psyche geregelt. Die Nabelschnur leitet mütterliches Blut in den Embryonalleib. Die einzelnen Gewebe sind in ihrer Entwicklung an die Zufuhr von spezifischen Stoffen gebunden; die Plazenta ist das blutzuführende Organ. Ihre Ergänzung finden diese Anschauungen bei Galen: Aus den Gefäßen des Uterus strömt reines Blut (Venen) und mit Pneuma vermischtes (Arterien) in die Plazenta. Die vegetativen Funktionen des Fötus, Ernährung und Wachstum, haben aber ihren

Sitz in der Leber; von hier gehen Venen aus, welche das zur Ernährung und zum Aufbau nötige Blut den Geweben zuführen. In die Leber gelangt das mütterliche Blut durch die Nabelgefäße.

Diese Anschauungen, zum Teil aus Beobachtungen an menschlichen und tierischen Föten resultierend, teils auf aprioristischen Spekulationen basierend, werden als Dogmen bis zum 16. Jahrhundert hinübergenommen; von einer wissenschaftlichen Tätigkeit, die eine Nachprüfung oder Berichtigung dieser antiken Lehrsätze anstrebte, ist keine Rede. Eine selbständige Richtung nimmt die Embryologie erst durch genaue Beobachtung der Natur an, gleichzeitig mit dem großen Aufschwunge der Anatomie, durch Benedetti und Fernel (Mitte des 16. Jahrhunderts): Die Ernährung des Fötus besorgt das Blut, welches dem Uterus zuströmt; dieses Blut ist aber nicht — wie bisher angenommen — das Menstrualblut, denn dasselbe ist giftig und schädlich. Durch das Festhalten an einzelnen, von den früheren Ansichten herstammenden Irrlehren wird aber noch daran geglaubt, daß arterielles und venöses Blut durch den Uterus dem Kinde zuströmt. Eine richtige Schilderung der anatomischen Verhältnisse der Plazenta und Nabelgefäße gibt erst Fallopio. Darauf folgt in der zweiten Hälfte des 16. Jahrhunderts die Arbeit von Arantius »de humano foetu«, basierend auf Sektionen von Graviden und Beobachtungen an trächtigen Tieren. Neben einer Darstellung der Anatomie des graviden Uterus enthält sie zuerst eine breitere Ansicht betreffs der Funktion der Plazenta: Dieselbe steht der Blutbildung und Blutreinigung vor, so wie die Leber in der extrauterinen Epoche, daher die Bezeichnung »jecur uterinum«; erst wenn das Blut der Uterusgefäße hier gereinigt worden, dient es zum Aufbau und zur Ernährung des Fötus.

Klarheit in die fötalen Zirkulationsverhältnisse und eine damit zusammenhängende Emanzipation von der bisher geltenden Galenschen Lehre, nach welcher in Nabelarterien und Nabelvenen die gleiche, zum Fötus leitende Stromrichtung herrschen sollte, brachten erst genaue anatomische Untersuchungen durch Spigelius (Anfang des 17. Jahrhunderts) und vor allem durch Harvey. Den genialen Forschungen desselben (Exercitationes de generatione animalium, 1651) verdankt die Wissenschaft eine präzise Vorstellung vom Blutkreislauf; dies mußte bestimmend für die ganze Denkungsrichtung werden, der Horizont des physiologischen Wissens erweiterte sich beträchtlich. In geistvoller Überlegung von der Einschaltung der Plazenta zwischen zwei getrennte Kreislaufgebiete spricht er dieselbe in gewissem Sinne als »Verdauungsorgan« an, indem sie »succum alibilem a matre provenientem nutriendo foetui porro con-

coquit«; nebenher ernährt aber auch das Amnioswasser den Fötus, der dasselbe in großen Mengen verschluckt.

Mit diesen Lehrsätzen war den folgenden Forschungen Ziel und Richtung gegeben. Denn nun erst konnte eine selbständige Ideenarbeit einsetzen, während bisher jede sachliche Kritik der Lehren von Galen und Aristoteles als geistig minderwertig angesehen wurde.

Doch trat den Bestrebungen zur Erkenntnis der spezifischen Vorgänge bei der fötalen Ernährung ein Moment hinderlich in den Weg, das nämlich, daß die Anschauungen von Cartesius sich bald allgemeine Geltung zu verschaffen wußten. In seinem Werke (Tract. de homine et de formationo foetus, 1677) spricht er den verschiedenen Organen jedes Eigenleben ab; die Vita propria, die aktive Wahlanziehung, das Um und Auf der scholastischen Lehre, wird geleugnet, die Assimilation beruhe darauf, daß die betreffenden Organe Sieben oder Filtern gleichen, dadurch sei es erklärlich, daß nur bestimmte Stoffe dieselben passieren. Fanden diese Lehren, soweit sie sich auf die Organe des Erwachsenen beziehen, alsbald insoferne Widerspruch, als die relative Autonomie derselben von verschiedenen maßgebenden Stellen nachdrücklichst betont und die Anschauung begründet wurde, das selbsttätige regulierende Wirken der Organe sei eine Folge ihres inneren Eigenlebens, so blieb für die Funktion der Plazenta auffallenderweise die Vorstellung von einem Filter oder Siebe bis in die jüngste Zeit fast allgemein gültig. Die bedeutendsten Vertreter der Anschauung von einer spezifischen Wahlanziehung der Organe, somit Interpreten der vitalistischen Auffassung des Nutritionsprinzips sind Haller, Bordeu und Charles Dumas; neben den chemisch-physikalischen Prinzipien ist nach deren Lehre auch die Selbständigkeit der Wirkung des Organisch-Vitalen zu erfassen. Um so bedeutungsvoller muß uns daher die Ansicht eines Biologen, wie Haller, über die Tätigkeit der Plazenta erscheinen. In den »Anfangsgründen der Physiologie des menschlichen Körpers« (1776) definiert er die Bestimmung der Plazenta »ein großes Werkzeug der Flüssigkeitsabsonderung zu sein und die Säfte in Verwahrung zu nehmen, welche von der Mutter der Frucht zugeführt werden sollen«. Die Behauptung, welche Mauriceau und Mayow aufgestellt hatten, die Plazenta nehme Sauerstoff aus dem mütterlichen Blute auf (»Pulmo uterinus«), wird registriert und verifiziert; der geistvollen Annahme Monros (in Medic. Essays and observat., 1737) wird ferner gedacht, daß die weiten Blutsinus des Uterus, in welche die Plazenta taucht, das Analogon des Darmes seien: Aus den Sinus nehmen die Wurzeln der Nabelvene die Nährstoffe ebenso auf, wie es die Chylusgefäße des Darmes tun.

Doch beteiligt sich nach Haller auch das Fruchtwasser wesentlich an der fötalen Ernährung.

Am Ende des 18., beziehungsweise Beginn des 19. Jahrhunderts sieht man sich in eine neue Ideenrichtung versetzt, welche durch den Einfluß der Ansichten Caspar Friedr. Wollfs bedingt wurde: Der organischen Materie wohnt eine »vis essentialis« inne, welche bei der Sekretion und Nutrition als aktives Wahlvermögen zur Geltung kommt; vegetabilische und animalische Substanzen ziehen das ihnen Gleichartige an, stoßen das Fremde ab. K. F. Burdach nimmt in Übereinstimmung mit diesen Anschauungen auch für die Tätigkeit der Plazenta derartige Triebkräfte an, welche imstande sind, aus dem Fruchthalter Flüssigkeiten aufzusaugen (»Die Physiologie als Erfahrungswissenschaft«, 1828). Nebenher aber dient, und zwar in der zweiten Hälfte der Gravidität, in weit überwiegendem Maße das Fruchtwasser zum Aufbau der embryonalen Gewebe. Noch schärfer und deutlicher ist die »Tätigkeit der lebendigen Substanz« in dem fötalen Ernährungsorgan durch Joh. Müller präzisiert (Handbuch der Physiologie, 1840): Die Zottengebilde des Chorion sind es, welche Stoffe anziehen und für ihre Fortbewegung sorgen. Diese aufgenommenen Substanzen gelangen nun in die Blutgefäße der Zotten und hiermit in die fötale Zirkulation. Durch die Wechselwirkung von mütterlichem und kindlichem Blute ist auch ein Äquivalent der Atmung gegeben.

So überraschend auch die eine oder andere dieser Vorstellungen klingen mag, so hat dieselbe doch nur den Wert der Vermutung eines genialen Denkers. Man leitete die Begriffe eben von anderen Beobachtungen her; und da man über direkte Beobachtungen betreffs des Stoffaustausches zwischen Mutter und Kind nicht verfügte, so konnte man nicht mit Tatsachen, sondern nur mit Analogien rechnen.

In die zweite Hälfte des 19. Jahrhunderts fallen nun die zahlreichen experimentellen Versuche, die der Ergründung des Problems der Plazenta dienen. Diese Untersuchungen gehen so ziemlich alle von demselben Grundgedanken aus, durch Einbringung bestimmter, durch physiologische Wirkungen oder durch chemische Reaktionen gekennzeichneter Stoffe in den mütterlichen Organismus und eventuellen darauffolgenden Nachweis im Fötus deren Übergang zu konstatieren und daran bestimmte Schlußfolgerungen zu knüpfen; auch der umgekehrte Weg wird betreten, gelöste Stoffe werden dem Fötus einverleibt und deren Übergang auf das Muttertier geprüft. In Ermangelung von Methoden, den Übergang von Nährstoffen zu prüfen, mußte man sich mit dieser Untersuchungsart begnügen; konstatieren konnte man

damit natürlich nur das Vorhandensein einer Diffusionsmöglichkeit zwischen kindlichem und mütterlichem Blute durch die Plazenta hindurch in beiden Richtungen. So wurde methodisch-experimentell von Schauenstein und Spaeth im Jahre 1858 der Übergang von Jodkali von Mutter auf Kind festgestellt, bald darauf auch von Gusserow. Zweifel berichtete dann (1874) über den Übertritt gasförmiger Stoffe (Chloroform, Sauerstoff) in das Fötalblut. Atropin geht nach Preyer auf den Fötus über, nach Runge und Baumann auch Salizylsäure und Chinin. Überraschend wirkte die Mitteilung Gusserows (Archiv für Gynäkologie, Bd. XIII), daß Benzoesäure, der Mutter intern verabreicht, im Harne des Kindes als Hippursäure erscheint, womit zuerst synthetische Prozesse im Fötalorganismus bewiesen waren. Demselben Autor verdanken wir auch Experimente, welche die matripetale Diffusion durch die Plazenta beweisen; Strychnin geht, was schon Savory behauptet hatte, in wässeriger Lösung vom Fötalblute in die materne Zirkulation über. Preyer erweitert diese Kenntnisse durch die Prüfung von Nikotin, Kurarin in gleicher Versuchsanordnung.

Es läßt sich kaum verkennen, daß die Mehrzahl dieser Untersuchungen unter dem Einflusse der bahnbrechenden Arbeiten Dutrochets zustande kam, der die Endosmose als das eigentliche Agens der Ernährungsorgane hinstellte.

Hatten die genannten Resultate einen frischen Zug in die Forschung gebracht, so erfolgte doch bald wieder die Reaktion, als sich die physiologische Chemie allenthalben mit dem Nachweise der spezifischen chemischen Eigentümlichkeiten der Gewebe beschäftigte, und durch die grundlegenden Arbeiten Virchows den Geweben elektive Funktionen zugeschrieben wurden. Brücke (Vorlesungen über Physiologie) war noch der Ansicht gewesen, daß das kindliche Blut »Material aus dem Blute der Mutter auf dem Wege der Diffusion und Filtration aufnehme«. Fehling (Beiträge zur Physiologie des plazentaren Stoffverkehres. Archiv für Gynäkologie, Bd. XI) glaubte gleichfalls auf den Stoffumsatz in der Plazentarzelle den »Vergleich des Austausches von Flüssigkeiten durch eine Dialysenmembran« anwenden zu können. Den entscheidenden Schritt in dieser Frage tat Werth (Archiv für Gynäkologie, 1882), indem er sagte: »Gegenüber der Schwierigkeit einer grob-physikalischen Auffassung des Vorganges muß die Eigenschaft der Scheidewände näher gewürdigt werden. Das Vorhandensein eines Epithels ist physiologisch bisher zu wenig berücksichtigt worden, welches die gesamte Oberfläche der Placenta foetalis in lückenloser Lage bedeckt. Nun ist die Tatsache über jeden Zweifel

erhaben, daß durch die Dazwischenkunft einer solchen Zellschicht der wechselseitige Verkehr von Flüssigkeiten durch eine lebende tierische Membran hindurch erheblich beeinflußt wird, so daß unter diesen Umständen die Vorgänge der Endosmose und Filtration von einem feststehenden Schema weitgehende Abweichungen erleiden können.« Zum Verständnisse der Aufnahme von Nährstoffen seitens der Plazenta müsse man daher einen Schritt weiter gehen und dem die Plazenta überkleidenden Epithel nicht bloß die rein mechanische Rolle eines Filtrum zuerkennen, sondern dasselbe als aktives Organ auffassen, genau so wie die Vorgänge der Sekretion und der Resorption im Intestinaltrakt nur unter Zugrundelegung der Vorstellung von einer selbständigen Anteilnahme der die resorbierenden Flächen bekleidenden Epithelien zu verstehen seien. »Zu einem vollen Verständnis der Grundbedingungen, unter welche die Ernährung des Fötus gestellt ist, wird man nicht anders gelangen, als durch die Annahme eines höchst aktiven, spezifischen Eingreifens der Zelltätigkeit an der Oberfläche des fötalen Ernährungsorganes in den Ernährungsvorgängen.«

Mußte eine derartige Überlegung für alle folgenden Untersuchungen die Stimmung vorbereiten, so blieben doch die Resultate der vielfachen mühsamen diesbezüglichen Arbeiten weit hinter den Erwartungen zurück; ja die Erfüllung des genannten Postulates blieb bis zur Gegenwart weiter ein pium desiderium.

Und doch war die Notwendigkeit, dem Chorionepithel spezifische Eigenschaften zuzuschreiben, bald anerkannt worden. So schreibt Preyer in seiner bekannten, ausgezeichneten Monographie (Spezielle Physiologie des Embryo): »Daß es sich dabei nicht um eine einfache Diosmose handelt, die Verhältnisse viel komplizierter als bei einer dialytischen Membran sind und als früher angenommen wurde, wird heute kein Physiologe bestreiten.« Weiterhin stellt der Autor »einen spezifischen Chemismus im Zottenepithel« als hypothetisch auf. Beeinflußt wurde aber auch die Vorstellung Preyers von zwei Momenten, von denen wir heute mit Bestimmtheit aussagen können, daß dieselben für die fötale Ernährung als illusorisch hingestellt werden müssen; dies ist die Vermittlung des Überganges von Nährstoffen durch Leukocyten, welche die Plazenta passieren sollten, und ferner die intestinale Ernährung des Fötus durch verschlucktes und resorbiertes Fruchtwasser. Die Auffassung, daß in der Plazenta eine physiologische Auswanderung farbloser Blutkörperchen aus dem maternen Blute in die fötalen Gefäße stattfinde, und daß nach der Geburt abermals farblose

Blutzellen in die Milchdrüsen wandern, um durch ihren Zerfall die Hauptmasse der abgesonderten Milch darzustellen, rührt vom Anatomen A. Rauber her. Diese Hypothese hatte sich bald zahlreiche Anhänger erworben, ja man hat sich bis in die jüngste Zeit teilweise von derselben nicht zu emanzipieren vermocht. Preyer (l. c.) nennt die Wahrscheinlichkeit des Übertrittes von farblosen Blutkörperchen aus dem mütterlichen in den kindlichen Kreislauf »unbestreitbar«; die Möglichkeit eines derartigen Überganges könne nicht geleugnet werden, für diesen Modus spreche die von Rauber erhobene Tatsache, daß in der Nabelvene mehr Lymphkörper als in den Arterien zu finden seien. Dadurch werde der »Transport des Nährmateriales von dem Blute der Mutter in das des Fötus verständlicher«. Auch Wiener (Die Ernährung des Fötus. Sammlung klinischer Vorträge, 290) »möchte es für nahezu zweifellos halten, daß weiße Blutkörperchen aus dem mütterlichen ins fötale Blut übertreten«. Bestimmend für derartige Ansichten waren wohl auch die Untersuchungen von Klebs, Hoffmann, Bonnet u. a. über die »Uterinmilch« der Wiederkäuer und Stuten, welche nun tatsächlich in großer Menge erhaltene und zerfallene Leukocyten enthält, deren Trümmer vom Chorionepithel aufgenommen werden und der Ernährung des Embryo dienen. In gleicher Weise sollten nun auch beim menschlichen Fötus »Leukocyten bei der Differenzierung wie bei der Ernährung eine Hauptrolle spielen wegen ihres Vermögens, fremde Stoffe in sich aufzunehmen, und wegen ihrer außerordentlichen Beweglichkeit«. Heute können wir mit voller Gewißheit diese Ansicht als Irrlehre hinstellen. Würde ein derartiger Vorgang in Wirklichkeit stattfinden, wie ihn die Autoren postulieren, so müßte ja ein weißes Blutkörperchen gelegentlich auf der Strecke vom mütterlichen zum kindlichen Gefäßsystem, also im Chorionepithel gesehen werden können. Ich habe ein derartiges Vorkommnis an den vielen Plazentarschnitten ebensowenig gesehen, wie andere Forscher über Anatomie und Physiologie der Plazenta. Es muß auch im höchsten Grade unwahrscheinlich sein, daß ein derartiges Vorkommnis denkbar wäre, wenn wir hören, daß kolloidale Lösungen, deren korpuskuläre Partikelchen an der Grenze der Sichtbarkeit stehen, das Chorionepithel nicht zu durchdringen vermögen; allerdings nehmen die Autoren, welche ein Durchwandern von weißen Blutelementen durch die plazentare Scheidewand annehmen zu sollen glauben, zu der amöboiden Beweglichkeit der Leukocyten als eines Erklärungsgrundes für ihren Übertritt Zuflucht, und amöboide Beweglichkeit ist ja den sonstigen korpuskulären Elementen fremd. Für das Überwiegen der Anzahl weißer

Elemente im Blute der Nabelvene im Vergleiche zum Blute der Arterien besitzen wir aber, wie im histologischen Abschnitt gezeigt werden soll. genügende Anhaltspunkte zur Erklärung, insoferne sowohl im Gewebe der Plazenta als in den Texturen des Fötus reichlich Mesenchymzellen zu finden sind, welche die Eignung besitzen, in die fötalen Blutbahnen überzutreten, und dadurch eine Vermehrung der farblosen Zellen herbeiführen.

Betreffs der Rolle, welche dem Fruchtwasser für die Zwecke des fötalen Haushaltes zufallen sollte, hatten bereits Panum und Gusserow behauptet, daß das Verschlucken von Fruchtwasser nur ein akzidenteller Vorgang sei, der mit der Ernährung in keinem Zusammenhang stünde. Dem gegenüber nahm Preyer (l. c.) Stellung, indem er nachweisen zu können glaubte, daß das Nabelvenenblut nicht die einzige Nährstoffquelle sein könne; der große Wasserreichtum der fötalen Gewebe sei genügender Beleg hierfür, und es müsse daher auch die Amniosflüssigkeit zur Bildung des Embryonalleibes herangezogen werden, die Resorption von Fruchtwasser wäre somit ein physiologischer Akt. Weitere Gründe für diese Annahme führte Ahlfeld an (Berichte aus der Marburger Klinik). Ja v. Ott ging (Archiv für Gynäkologie, Bd. XXVII) sogar so weit, das Fruchtwasser als die einzige Quelle der Nährstoffe hinzustellen, die Funktion der Plazenta hingegen nur darin zu erblicken, daß dieselbe den Gasaustausch zwischen den beiden Kreislaufsystemen besorgt. Gegen diese Anschauungen haben nun eine größere Reihe von Autoren, darunter Wiener (l. c.), Stellung genommen, dieselben als völlig unbegründete, aprioristische Auffassung dargetan und den Beweis erbracht, daß das Nabelvenenblut völlig ausreiche, sowohl die Nährstoffe als die erforderlichen Wassermengen dem Fötus zuzuführen.

So drängten die Erfahrungen immer mehr dazu, in der Plazenta das spezifische, und zwar einzige Ernährungsorgan zu erblicken. Auch wurde es immer klarer, daß der Plazenta bestimmte Fähigkeiten innewohnen müßten, welche dieselbe über die Rolle und Leistung einer dialysierenden Membran erheben. So sehen wir in der Gegenwart, im abgelaufenen Lustrum, eine ganze Reihe von Forschern bemüht, diese elektiven Eigenschaften der Plazenta, und zwar vor allem ihres Epithelüberzuges, kennen zu lernen. Alle neuen Errungenschaften der wissenschaftlichen Medizin werden zur Lösung des Problems herangezogen: Gefrierpunktsbestimmungen an kindlichem und mütterlichem Blut und Ermittlung des osmotischen Druckes, Agglutinationsversuche mit den beiden Blutsorten und Ermittlung von Differenzen zwischen beiden,

Anwendung der Seitenkettentheorie auf Vorgänge im Chorionepithel, Ermittlung des Antitoxinüberganges von Mutter auf Kind — all die Untersuchungsmethoden und ihre Resultate sollen einen Einblick in das vitale Getriebe der Plazenta gewinnen lassen. Tritt nun auch bei den verschiedenen Forschern stets die individuelle Auffassung des einzelnen als bestimmendes Moment in die Schranke, der Grundgedanke ist doch stets derselbe: Verlegung der elektiven Funktionen in die Zelle. Demgemäß wird auch die Auffassung ziemlich allgemein von diesem Prinzipe geleitet, wenn man beispielsweise aus den letzten Jahren liest: »Eine hohe physiologische Bedeutung kommt dem Epithelüberzug des Chorion zu; er erfüllt während der ganzen Zeit der Gravidität die Funktion von Darmepithelien, indem durch seine Vermittlung die Nährstoffe für den Fötus aus dem mütterlichen Blute entnommen werden« (Bumm, Grundriß der Geburtshilfe, 1903), und bei Straßmann (Das Leben vor der Geburt, 1903): »Die Ernährung des werdenden Individuums ist als aktive Leistung aufzufassen, als Tätigkeit der bei der Mutter eindringenden Epithelien. Schon heute können wir als Tatsache hinstellen, daß es sich bei der Aufnahme und Abgabe von Stoffen nicht um eine Osmose gewissermaßen durch eine tote Membran hindurch handelt, sondern daß die Zottenepithelien Drüsenleistungen vollbringen.«

Zwischen dieser geistvollen Annahme und dem exakten Beweis hierfür liegt allerdings noch eine ziemliche Wegesstrecke. Bezeichnend aber ist es für den Werdegang der Forschung nach den spezifischen Funktionen der menschlichen Plazenta, daß dieselbe ähnliche Phasen durchlaufen mußte wie die Lehre von der »spezifischen Wahlanziehung« im allgemeinen. Treffend wird diese Wandlung der Anschauungen von Neuburger illustriert: »Gleich dem Spiel des schwingenden Pendels, gleich dem rhythmischen Wechsel der Systole und Diastole durchwogt die Biologie ein stetes Auf- und Abfluten der beiden führenden Prinzipien; nur auf beschränkte Zeit erscheint der Sieg der einen oder anderen, der mechanistischen oder vitalistischen Grundanschauung gefestigt! Das große Grundgesetz des Fortschrittes, daß die Oszillationen, die Gegensätze zwischen den Anschauungen, die Divergenz der Prinzipien in dem Maße, als die positiven Erfahrungen und Beobachtungen zunehmen, immer kleiner werden, ergibt sich mit Sicherheit aus den vergilbten Blättern der Vergangenheit und dient den Erwartungen für die Zukunft als untrüglicher Kompaß.«

Quellen:

Bruno Bloch, Die geschichtlichen Grundlagen der Embryologie. Halle 1904.
M. Neuburger, Die Anschauungen über den Mechanismus der spezifischen Ernährung. Wien 1902.
M. Wiener, Die Ernährung des Fötus (Sammlung klinischer Vorträge, Nr. 290).
H. Fehling, Das Dasein vor der Geburt. 1887.
V. Preyer, Spezielle Physiologie des Fötus. 1885.

I.

HISTOLOGIE.

Da für das Studium der Lebensvorgänge im Bereiche eines Organes eine möglichst exakte Kenntnis seines Aufbaues unumgänglich notwendige Voraussetzung ist, sei es gestattet, vorerst mit der Schilderung der anatomischen Verhältnisse zu beginnen. Das histologische Bild als solches vermag bereits über eine große Reihe vitaler Vorgänge Orientierung zu schaffen (es sei an Kernteilungen erinnert, an die mannigfachen Transformationen der roten Blutkörperchen, die Formveränderungen der Gefäßwände, die Metaplasien der Elemente des Epithelmantels) und damit eine wichtige Rolle in dem Ausbau der Lehre von den Lebenserscheinungen im Gebiete der Chorionzotte zu spielen, wenn wir auch anderseits uns nicht verhehlen dürfen, daß gerade auf diesem Gebiete trotz der Fülle der Arbeiten ausgezeichneter Forscher weitgehende Differenzen in den Ansichten der Autoren vorherrschen und gerade in bezug auf Genese und Dignität der einzelnen Gewebsformationen — eben durch die Schwierigkeit der Beschaffung geeigneter Vergleichsobjekte bedingt — eine Einigung nicht zustande kam. Auch die Verarbeitung des Materiales nach verschiedenen Methoden bedingt Unterschiede in den resultierenden Bildern, und auch hier vermag dann nur das gleichzeitige Nebeneinanderhalten von Präparaten, die von gleichem Material, aber nach differenten Methoden gewonnen wurden, Klarheit in die normalen Verhältnisse zu bringen. Zu diesen Momenten tritt noch die Schwierigkeit hinzu, ein einheitliches Bild vom Aufbau der Chorionzotte zu entwerfen, da dieselbe vom Momente ihrer Anlage bis zur völligen Reife der Plazenta eine Reihe von Wandlungen durchmacht (offenbar bedingt durch den jeweiligen Funktionszustand und als Anpassungserscheinung an die Umgebung); morphotische Elemente, in den ersten Stadien der Entwicklung in großem Ausmaße vertreten, schwinden nach mehrmonatlichem Bestande, Oberflächendifferenzierungen werden späterhin weniger deutlich, usw. Von diesen Momenten geleitet, wollen wir versuchen, die Einzelheiten des histologischen Aufbaues der Chorionzotte kennen zu lernen, und besprechen der Übersichtlichkeit halber gesondert die Elemente des Zottenepithels und die des Stratum proprium.

A. Zottenepithel.

Der Zottenmantel gliedert sich in zwei morphologisch streng gesonderte Abschnitte, in einen plasmodialen Teil und einen zweiten mit gesonderten Zellterritorien. Während der erstgenannte stets ein kontinuierliches Lager auf der Zottenoberfläche darstellt, ist letzterer als gleichmäßige, ununterbrochene Zellenreihe oft, aber nicht überall kenntlich. Diese Differenzierung des epithelialen Überzuges der Chorionzotte ist an jüngeren Stadien derselben stets und regelmäßig anzutreffen; geht die Plazenta der Reife entgegen, dann verschwindet derjenige Abschnitt, der durch die Gegenwart scharf begrenzter Zellen charakterisiert ist. Betreffs des Zeitpunktes, wann der Schwund dieses Zellenlagers eintritt, begegnet man in der Literatur weitgehend differenten Angaben; es soll dies nach Ansicht der einen schon mit dem Ende des dritten Monates stattfinden, andere (insbesondere Bonnet) leugnen ihr Vorhandensein erst im letzten Drittel der Gravidität. Offenbar ist der zeitliche Eintritt ihres Zugrundegehens kein einheitlich regelmäßiger. und mir gelang es oft, an lebenswarm fixierten Präparaten aus dem achten Gravidätsmonate noch deutlich zu erkennende Zellen als restliche Gebilde der Grundschicht mit Bestimmtheit zu erkennen.

Die Terminologie der beiden morphologischen Komponenten des Zottenepithels betreffend, wird der äußere plasmodiale Abschnitt als Syncytium, Zottenplasmodium oder Plasmodiblast, beziehungsweise Deckschicht bezeichnet, die innere, dem Bindegewebskörper, der Zotte aufruhende Zellage als Cytoblast, Langhanssche Zellschicht oder Grundschicht angeführt. Die Gestaltung und das nähere Verhalten beider Abschnitte sind außerordentlich mannigfaltig und durch das Alter der Zotte, die Art der Konservierung sowie durch den jeweiligen physiologischen Funktionszustand bestimmt. So sehen wir die zelligen Elemente der Grundschicht einmal als kubische, dicht aneinandergrenzende Gebilde mit hellem Zellkörper, ohne jedwede Protoplasmastruktur, so daß sie in bestimmtem Sinne kaum als eigentliche Zellen charakterisiert sind, sondern als lichte, große Höfe um die dunkel tingierten Kerne uns entgegentreten, durch scharfe Grenzkonturen gegeneinander abgegrenzt. Diese Grenzlinien sowie die Konturen nach außen gegen das Syncytium, nach innen gegen den Zottenkörper verlaufen gerade oder in konvexem Bogen; bei Färbungen treten sie stets als scharfe Markierung gegen die Umgebung hervor. Andere Male ist die Plasmabeschaffenheit dieser Zellen wieder mehr eine zart getrübte oder feinkörnige; bei Tinktion mit Jodgummilösung geben die Zellen die Reaktion,

die als charakteristisch für die Anwesenheit von Glykogen angesehen wird. Die Kerne sind bläschenförmig, besitzen eine chromatische Membran und ein meist recht zartes Chromatinnetz; insbesondere an jungen Zotten trifft man zahlreiche Mitosen an den Kernen, und die Verbindungsachse dieser Mitosen verläuft zumeist parallel der Zottenoberfläche, so daß die neugebildeten Zellen in der ursprünglichen Reihe verbleiben. Vereinzelt stehen aber diese Achsen auch senkrecht zur Oberfläche, ein Vorkommnis von wesentlicher Bedeutung für die Auffassung von den gegenseitigen Beziehungen der beiden Epithelschichten. Die mitotische Zellproduktion der Langhansschen Schicht dient daher nicht nur der Vermehrung der eigenen Elemente, ein Teil der neugebildeten Zellen geht eine Transformation in Syncytium ein.

Daß die Langhans-Zellen nicht immer eine ununterbrochene Reihe darstellen, wurde bereits hervorgehoben. Erwähnt sei hier, daß an den Stellen, wo nur vereinzelte derartige zellige Gebilde dem Bindegewebsgerüste der Zotte aufruhen, dieselben ins Syncytium förmlich wie in eine plastische Masse eingegraben erscheinen; zwischen den einzelnen Zellen ragen septumartige Vorsprünge des Syncytiums bis an die Grenzmembran des Bindegewebskörpers heran, die untere Begrenzung des Zottenplasmodiums erscheint dann in Gestalt von flachen Bogenzügen, in deren Konkavitäten die Langhansschen Elemente aufgenommen sind.

Eine ganz besondere Neigung zur Proliferation ist den Zellen der Grundschicht an den Köpfen der Zotten eigen, wo sie die Verbindung mit dem mütterlichen Gewebe anstreben. Hier kommt es zur Ausbildung von langgestreckten Zellaggregaten, die dem Wesen nach die Hauptzüge der ursprünglichen Stammzellen tragen, reichlich Mitosen erkennen lassen und sich zunächst in der Begrenzung des intervillösen Raumes, im serotinalen Ektoderm, verankern. Diese mächtigen Zelllager an den Zottenköpfen werden in der Literatur als »Langhanssche Zellsäulen« geführt. Indem die genannten Elemente mit der weiteren Entwicklung der Plazenta in mütterliches Gewebe eindringen, Gefäße umwachsen und eröffnen, befestigen sie einerseits das Ei im Mutterboden, schaffen ihm aber weiterhin vermöge ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften die Quellen zur Beschaffung des Nährmateriales für seinen Stoffwechsel und seine weitere Entwicklung.

Das wesentliche Resorptionsorgan der Zotte aber, welches die Nährstoffe aufnimmt, in bestimmtem Sinne umformt und für den fötalen Organismus nutzbar macht, ist die äußere plasmodiale Schicht, das Syncytium; daß dieses Gebilde auch noch weiteren Funktionen der Zotte dient, wird im Laufe der Erörterungen noch mannigfach zur

Sprache kommen, wo wir die physiologischen Dignitäten desselben in ihren Einzelheiten kennen lernen. Hier soll uns zunächst der Bau und die Strukturbeschaffenheit des Syncytiums beschäftigen; und einen Einblick in die komplizierten Verhältnisse können wir nur auf Grund von Objekten gewinnen, die einwandsfreiem Material entstammen und mit den verschiedenen verläßlichen Fixierungsmethoden behandelt sind. So gibt dasselbe Ausgangsmaterial, nach verschiedener Richtung hin verarbeitet, differente Bilder, ein Umstand, der die strittigen Angaben der Autoren zum Teil erklärlich macht; erinnert sei hier beispielsweise an die widersprechenden Mitteilungen über den Bürstenbesatz. Sind uns aus den Erfahrungen der Histologie über ähnliche morphotische Elemente die Vor- und Nachteile der verschiedenen Fixierungsflüssigkeiten gegenwärtig, so wird es vielleicht gelingen, das Bild der tatsächlichen Strukturverhältnisse des Syncytiums zu entwerfen und Täuschungen, durch Trugbilder veranlaßt, zu vermeiden. Als Ausgangsmaterial der Präparate, die Gegenstand der folgenden Darstellung sein sollen, diente nur solches Plazentargewebe, welches den graviden, aus gynäkologischen Indikationen exstirpierten Uteris unmittelbar nach deren Gewinnung und Eröffnung entnommen und sofort in kleineren Stückchen fixiert wurde. Zu diesem Zwecke kamen in Verwendung: Flemmings und Herrmanns Osmiummischung, Sublimat, Zenkers Flüssigkeit, Formol, Formolalkohol, absoluter Alkohol, Müllersche Flüssigkeit, Platinchlorid und weiterhin besonders Carnoys Chloroform-Alkohol-Eisessigmischung (Lösung nach van Gehuchten).

Im wesentlichen ist das Syncytium charakterisiert als eine zusammenhängende kontinuierliche Protoplasmamasse, welche die äußere Begrenzung der Zotte darstellt, nirgends distinkte Zellgrenzen erkennen läßt, an bestimmten Stellen einzelne oder aggregierte Kerne einschließt. Die frühere Haeckelsche Terminologie, welche die Bezeichnung Syncytium nur für die aus Verschmelzung ursprünglich getrennter Zellen entstandenen Komplexe gelten läßt, für das Resultat des Ineinanderfließens anfänglich kernloser Elemente den Namen Plasmodium wählt, wurde späterhin insoferne geändert, als »Plasmodium« für die aus einer Stammzelle hervorgegangene, noch nicht in gesonderte Zellterritorien gegliederte Protoplasmamasse verwendet wird, »Syncytium« aber einen höheren Entwicklungszustand kennzeichnet, wo sich aus den schon vorher wenigstens zum Teil differenzierten Zellen durch Verschmelzen derselben ein einheitliches, gleichförmiges Lager formiert hat; ist aber das erste Entstehen dieser Bildungen unbekannt, dann werden beide Termini als gleichbedeutend verwendet. Nach der Lage der

Kerne läßt sich nun an der syncytialen Protoplasmamasse der Chorionzotte eine Über- und Unterkernzone unterscheiden, und man überzeugt sich bei der Durchsicht der Objekte von demselben Material, daß die relative Höhe dieser einzelnen Abschnitte eine mannigfach wechselnde ist, ebenso wie der Dickendurchmesser des Syncytiums im allgemeinen, verglichen mit der Mächtigkeit des Bindegewebslagers der Zotte, an verschiedenen Zotten ein außerordentlich variabler ist. Daß diese Differenzen auf die Veränderlichkeit der Zottengestalt und fernerhin auf den jeweiligen Funktionszustand des Epithelmantels zurückzuführen sind, ist wohl über allen Zweifel erhaben; fraglich bleibt, welche Form dem elastischen Gleichgewichte der Deckschicht entspricht.

Die Kerne, welche das Syncytium enthält, liegen nur selten vereinzelt, meist zu einer Lage konglobiert; sie sind kleiner als die Kerne der Langhans-Zellen, besitzen zumeist kugelige oder ovale Form, erscheinen aber stellenweise unregelmäßig konturiert mit vielfachen Einkerbungen oder zackigen Ausläufern, in diesem Sinne dann offenbar unter dem Einflusse von Schrumpfungsvorgängen. An den gut konservierten Kernen lassen sich dann bei bestimmten Behandlungsmethoden noch nähere Details erkennen. So sieht man an Eisenhämatoxylinpräparaten das dichte grobe Chromatinnetz der Kerne des Syncytiums im Gegensatze zu den viel zarteren Balken der Langhans-Elemente. An Präparaten aus Müllers Flüssigkeit, die nach der üblichen Hämatoxylin-Eosinmethode gefärbt wurden, erscheinen die Kerne tiefdunkelblau gefärbt, viel intensiver als die Kerne der Grundschicht. Das große Kernkörperchen aber hat die Farbe des Eosins angenommen und repräsentiert sich als roter Einschluß in der blauen Scheibe des Kernes (vgl. Tafel I, Fig. 2).

Mitosen sind an den syncytialen Kernen niemals zu beobachten; auch eine Fragmentation derselben konnte ich in meinen Präparaten nicht nachweisen. Dagegen gewinnt man Anhaltspunkte dafür, daß Kerne zugrunde gehen und verschwinden; gelegentlich läßt sich nämlich noch bei besonderer Präparation, insbesondere mit Eisenhämatoxylin, stellenweise im Syncytium eine Kernmembran nachweisen, wo das Kerngerüste bereits untergegangen oder so verändert ist, daß es eben durch Tinktionsmittel nicht mehr darstellbar ist, und weiterhin bleibt auch die Kernmembran nicht mehr tingibel.

Betreffs des Innenbaues der syncytialen Protoplasmamasse gewinnt man insbesondere an jungen Zotten, wo das Plasmodium eine breite Oberflächenlage bildet, die Überzeugung, daß dieselbe nicht eine homogene Substanz darstellt, sondern eine bestimmte histologische

Differenzierung erkennen läßt: Der Zelleibmasse ist ein schaumiger Elementarbau eigen, das Syncytium besitzt deutliche Wabenstruktur. Am lebenden frischen Objekte kommt dieselbe nur als zarte, verwaschene Längsstreifung und Felderung zum Ausdruck, am fixierten Präparate ist sie stets markant kenntlich, dabei je nach der verwendeten Fixierungsflüssigkeit von verschiedenem Gepräge. An Flemming-Präparaten besitzt die Zellsubstanz eine fein vakuolisierte Beschaffenheit, an Objekten aus Müllers Flüssigkeit, Formolalkohol, Platinchlorid oder Carnoys Lösung sind die Binnenräume größer. Fig. 2 auf Tafel I gibt eine Zotte aus dem zweiten Lunarmonate, mit Müllers Flüssigkeit behandelt, in ihren Einzelheiten wieder; man erkennt das Syncytium, durchsetzt von einem kontinuierlichen, regelmäßigen Gerüste, einem Wandsysteme, welches die einzelnen rundlichen Kammern gegeneinander abschließt und dadurch den Wabenbau in der ganzen Höhe des plasmodialen Lagers erhält. Dieser Aufbau, wie wir ihm im mikroskopischen Bilde begegnen, ist der Ausdruck der natürlichen Beschaffenheit des Syncytiums, nicht durch die Einwirkung der Fixationsflüssigkeit ins Leben gerufen; doch muß betont werden, daß auch an verschiedenen Stellen die Zotten nach Fixierung in Flemmings Flüssigkeit oder in Formol in ihrem syncytialen Mantel keine Vakuolen erkennen lassen, die Plasmamasse vielmehr als feinkörnige oder milchglasartig getrübte, gleichmäßige Schicht erscheint. Ein derartiger vakuolärer Bau findet sich in der Zellsubstanz von Protisten weit verbreitet, ähnliche Verhältnisse liegen bei einer großen Reihe von Zellen höherer Tiere vor (Bindegewebszellen, Knorpel- und Leberzellen). Durch das Vorhandensein der Schaumstruktur wird auch bei spärlicher eigentlicher Zellsubstanz ein höherer Grad von Kohäsion erreicht; diese Struktur ist aber weiterhin für die morphologische Biologie von hoher Bedeutung, da sie den Zellinhalt gegen Außenströmungen zu isolieren imstande ist, und sie wird fernerhin auch für das mechanische Verhalten des gesamten Zellagers insoferne bestimmend, als dasselbe in seiner Gänze als knetbar plastische Masse erscheint, der bei Änderung der Molekularattraktion, beziehungsweise der Oberflächenspannung der Wabenwände formative Verschiebungen und Gestaltsvariationen gestattet sein werden. Inwieweit es im lebenden Syncytium zu Strömungen innerhalb der Protoplasmamasse bei feststehendem äußerem Kontur kommt, entzieht sich zunächst unserem Erkennen; einen besseren Einblick können wir durch das histologische Bild in die Vorgänge der Plasmabewegung bei Ausbildung der syncytialen Sprossen gewinnen, wie späterhin noch erörtert wird. Hier sei nur

betont, daß das Auftreten der Vakuolen im Syncytium mit Sicherheit als vitales Verhalten angesehen werden muß.

Von biologischer Bedeutung sind fernerhin die Oberflächendifferenzierungen des syncytialen Plasmas. Bei geeigneter Fixierung (Flemmings und van Gehuchtens Mischung) erkennt man an der äußeren Umgrenzung desselben meist eine lichtere, schmale Zone, die von größeren vakuolären Räumen durchsetzt wird, sich gegen das Entoplasma durch einen mehr oder minder scharfen Kontur abgrenzt, als Oberflächensubstanz ferner den Träger des Bürstenbesatzes darstellt, von demselben durch eine zarte Niederschlagsmembran gesondert. Diese Oberflächenverdichtung ist gemäß den analogen Differenzierungen an der Außenfläche der Amöben, wie sie von Rhumbler, Bütschli, Engelmann, J. Löb, Verworn u. a. beobachtet wurden, auf die chemische Einwirkung des Außenmediums (i. e. des mütterlichen Blutes) auf das Protoplasma zurückzuführen; die Grenzschicht hat damit eine Änderung ihres physikalischen Verhaltens in bezug auf Festigkeit und Lichtbrechungsvermögen angenommen; die Zone soll weiter noch als »Ektoplasma« (siehe Tafel I, Fig. 1 bei *e*) zur Sprache kommen.

An dieser Stelle mögen auch die Angaben einiger Autoren Berücksichtigung finden, gemäß welchen körperliche Elemente des mütterlichen Blutes, vor allem rote Blutkörperchen als solche vom Syncytium aufgenommen und in demselben nachweisbar sein würden, ja sich sogar geradezu an seinem Aufbau beteiligen sollten. »Sie sind im Syncytium eingeschlossen, in einzelnen Exemplaren oder in Gruppen, und erinnern an Körper, die vom Syncytium verschlungen sind, oder aber sie liegen in Vakuolen« (Ulesco-Stroganowa). Peters glaubt aus seinen Befunden den Schluß ableiten zu können, daß »das Blut mit seinen eigenen körperlichen Elementen zur Bildung des Syncytiums beiträgt«. An meinen Präparaten, die frisch nach der Operation der graviden Uteri gewonnen und konserviert sind, war ich niemals imstande, erhaltene oder in Zerfall begriffene Erythrocyten in der Protoplasmamasse des Syncytiums selbst zu sehen. Dagegen läßt sich der Untergang materner roter Blutzellen an der Oberfläche des Syncytiums zur Evidenz nachweisen, wie im Kapitel über Eisenresorption weiterhin dargelegt werden soll; und erst das aus den ausgelaugten, beziehungsweise zerfallenden Blutkörperchen stammende Hämoglobin geht durch den Resorptionsprozeß des Syncytiums in dasselbe über, hier späterhin verschiedene Modifikationen erfahrend. Kworostansky neigt sich der Anschauung zu, daß bei diesen Vorgängen das Syncytium mittels der »Protoplasmahärchen« die roten Blutkörperchen auf der Oberfläche der Chorionzotten förmlich zurückhalte.

Darüber, ob tatsächlich derartige Flimmerhaare auf der freien Oberfläche des Syncytiums nachweisbar seien, ist vielfach diskutiert worden. Die ersten positiven Angaben machten Kastschenko und v. Kupffer. Daß das Vorhandensein dieser Bildungen weiterhin geleugnet wurde, ist darauf zurückzuführen, daß die bezüglichen histologischen Präparate entweder nicht auf Grund vollkommen frischen Materiales gewonnen wurden oder ungeeigneten Konservierungsflüssigkeiten entstammten. Es läßt sich mit Leichtigkeit nachweisen, daß gerade nach dieser Richtung hin die Art der Fixierung entscheidend und für das Aussehen der Bildungen maßgebend ist. Völlig ungeeignet zu ihrer Darstellung ist Müllers Flüssigkeit: besser konserviert Formalin oder Formolalkohol und Platinchlorid. Die schönsten Bilder erhält man aus Eisessigmischungen, Flemmings und Hermanns Lösung, Bichromat-Eisessig und der Carnoyschen Flüssigkeit; auch mehrtägige Behandlung mit 5% Ammoniumchromat eignet sich für Zupfpräparate zu genannter Untersuchung.

Fürs erste muß es hervorgehoben werden, daß an den Chorionzotten eines und desselben histologischen Präparates gerade die außerordentlich mannigfache und unterschiedliche Ausbildung des Endsaumes zu konstatieren ist; derselbe ist bald höher, bald wieder niedriger, erscheint in seiner ganzen Ausdehnung, beziehungsweise über größere Strecken hin homogen oder läßt eine deutliche Längsstreifung erkennen, er manifestiert sich an einzelnen Zotten deutlich aus der Aneinanderreihung palisadenartiger Stäbchen aufgebaut, die selbst wieder schmäler und breiter sein können, an wieder anderen Stellen sieht er einem Wimperorgane ähnlich, dessen einzelne Zilien von gleicher Länge und in gleicher Richtung formiert sind (vgl. Tafel I, Fig. 1). An Objekten aus van Gehuchtens Lösung fand ich die Zilien meist auffallend zarter als aus Osmium-Essigsäuremischungen. Diese Mannigfaltigkeit in der Ausbildung dieses Stäbchenorganes macht es erklärlich, daß einige Autoren von einem Zilien- oder Flimmerbelag sprachen, andere den Terminus Bürstenbesatz (Bonnet, Marchand) gebrauchten, wieder andere (Spee) von einer Auffaserung der Oberfläche berichten. Die Dicke der einzelnen Fäden oder Stäbchen ist wohl überall etwas beträchtlicher als die gewöhnlicher Zilien. Sie erscheinen stellenweise voneinander völlig isoliert, ohne verbindende Kittsubstanz, an anderen Orten ist eine derartige homogene Zwischenmasse vorhanden, es wechseln dann dicht aneinandergelagerte hellere und dunklere senkrechte Streifchen. Ähnlich wie beim Darmepithel ist es dann mehr weniger Anschauungssache, ob wir uns die kutikulare Gestaltung des Oberflächen-

saumes des Syncytiums als Membran mit Porenkanälchen denken oder dadurch bedingt, daß das Stäbchenorgan, ein integrierender Bestandteil des syncytialen Plasmas, in die weiche Oberflächenschicht desselben hineinreicht. Auf jeden Fall zeigen uns die verschiedenen Bilder, daß wir es hier mit einem labilen, zarten Organe zu tun haben, dessen Elemente temporäre, formveränderliche Gebilde darstellen, offenbar mit dem jeweiligen funktionellen Zustande in kausalem Zusammenhang. Welcher Natur die Momente sind, welche diesen aktiven Vorgang einleiten, wo in dem, einmal optisch homogenen, Saume das andere Mal die Stäbchen mit überraschender Deutlichkeit zutage treten, ist freilich völlig dunkel, ebenso wie die funktionelle Bedeutung des Bürstenbesatzes überhaupt. Nach Marchand und Bonnet (l. c.) wird seine Tätigkeit mit den Vorgängen der Resorption, beziehungsweise vielleicht auch der Sekretion in Zusammenhang gebracht. Ob die Bewegungen seines Flimmerschlages sich nicht auch in bestimmtem Sinne der umgebenden Flüssigkeit, i. e. dem mütterlichen Blute, mitteilen, mag zunächst dahingestellt bleiben. Für die Biologie des Bürstensaumes von Bedeutung ist es wohl, daß sich an gut fixierten Präparaten mittels des Heidenhainschen Eisenhämatoxylinverfahrens an der Basis der Stäbchen, dort, wo sich dieselben in das syncytiale Lager einpflanzen, knötchenartige Verdickungen zur Anschauung bringen lassen, im Sinne der Basalkörperchen der Autoren, die in denselben die motorischen Zentren für den Zilienschlag sehen. Diese Basalkörperchen (Blepharoblasten v. Lenhosseks) stellen, konturförmig aggregiert, scheinbar eine Basalmembran dar, die sich bei genauerer Untersuchung in die bezeichneten Bildungen auflösen läßt. Bewegungen an diesen Stäbchen oder Flimmerhaaren sind bisher nicht beobachtet, die Gebilde selbst daher von v. Lenhossek als Stereozilien bezeichnet worden; doch hält derselbe Autor andernorts es nicht für ausgeschlossen, daß an völlig frischen Objekten Bewegung könnte gefunden werden. Erwähnung mag schließlich noch die Ansicht von Spee finden, der in der bürstenförmigen Zerfaserung des Syncytiums den Ausdruck einer starken Saftströmung durchs Epithel sieht, und die Annahme von v. Lenhossek, daß die Flimmerhaare des Chorionepithels wahrscheinlich zur Auflösung der Gefäßwände der uteroplazentaren Kapillaren dienstbar werden.

Mit dem fortschreitenden Wachstum der Chorionzotte nimmt die Höhe des Bürstenbesatzes allmählich ab. An Präparaten aus dem fünften und sechsten Graviditätsmonate ist sein Vorhandensein noch deutlich nachweisbar; dagegen ist späterhin derselbe auf ein System derartig niedriger Leistchen reduziert, daß seine Existenz fraglich wird, jeden-

falls diese zarte und nur noch bei Immersion wahrnehmbare Differenzierung ausschließlich an lebenswarm fixierten Objekten darzustellen ist.

An Schnitten durch junge Chorionzotten beobachtet man fernerhin, wie aus dem Syncytiummantel mannigfache Formationen als keulen- oder walzenförmige Sprossen hervorgehen, die mit dickem oder zartem Stiele mit dem Mutterboden in Verbindung sind; die Längsachse dieser Bildungen steht anfänglich senkrecht zur Achse des Zottenkörpers oder sie läuft annähernd derselben parallel, indem sich der Stiel rechtwinkelig in den Sproß umkrümmt. In die Mannigfaltigkeit dieser Formen tritt ein einheitlicher Zug bezüglich ihrer näheren Strukturverhältnisse: Außen ein hoher Bürstensaum, nach innen zu die Ektoplasmaschicht, hierauf die Hauptmasse des dunkleren, etwes trüben Protoplasmas ohne Zellgrenzen, wie es ja eben dem syncytialen Elemente eigen ist, dann ein oder zwei parallele zentrale Reihen von Kernen entsprechend der Längsachse der Walze; das syncytiale Plasma von Wabenstruktur, dabei aber die Lücken größer als im Syncytium der Zotten, so daß insbesondere in der Kernregion ein exquisit spongiöser Bau, im Sinne von Leydig, mit schwammig durchbrochener Struktur vorliegt (siehe Tafel I, Fig. 1, obere Figur, und auf Tafel II, Fig. 4). Diese Befunde an frisch fixierten Objekten beobachtet, sind als typische zu bezeichnen; sie sind daher weder der Ausdruck eines pathologischen Verhaltens (Hofmeier, Gottschalk), noch postmortale Erscheinungen (Langhans, Eckard). Späterhin treten in den basalen Teil dieser syncytialen Sprossen die Elemente der Langhans-Schicht ein, stets nach obenhin, also peripherwärts vordringend, und es rückt dann auch Zottenstroma ein mit seinen mesodermalen Elementen. An älteren Zotten sind diese Sproßbildungen seltener; sie beschränken sich auf stellenweise knopfförmige Wucherungen und Exkreszenzen der syncytialen Oberfläche.

Einer eigentümlichen Umwandlung in der Beschaffenheit des Zottensyncytiums begegnet man stellenweise, zumeist dort, wo die Zotte sich in der Nähe der serotinalen Dezidua befindet; das Syncytium erscheint auf das Drei- bis Vierfache verdickt durch die Einlagerung großer, scharf begrenzter, kreisförmiger Hohlräume, die, verschieden groß gestaltet, den Zottenmantel in eine lappige, beziehungsweise netzförmige Masse umformen (vgl. Tafel II, Fig. 3). Diese Hohlräume gehen wohl zweifellos aus Konfluenz zahlreicher, das Syncytium de norma durchsetzender kleiner Vakuolen hervor. Marchand schreibt diesem Phänomen die Bedeutung eines »ersten Zeichens des Absterbens des Syncytiums« zu und spricht von »hydropischer Degeneration«, welche

diese Beschaffenheit eines großblasigen Schaumes hervorruft. Kollmann bezeichnet die großen Vakuolen als entstanden durch »vollständige Verflüssigung der protoplasmatischen Internuklearsubstanz«, während die Kernmasse selbst dem Einflusse der das Protoplasma zerstörenden Momente länger widersteht. Bei meinen Untersuchungen sah ich des öfteren derartige große, kreisrunde Hohlräume im Syncytium besonders dann, wenn das Plazentarstück vor der Fixierung für einige Zeit in physiologische Kochsalzlösung gebracht war; ob es sich dabei rein um reichliche Wasseraufnahme ins syncytiale Plasma handelte oder vielmehr um eine Schädigung desselben durch die Salzlösung, bleibt dahingestellt. Jedenfalls müssen wir diese Modifikation des syncytialen Zottenbelages streng isoliert halten von jenen Neugestaltungen des Plasmodiums, welche auftreten, wenn dasselbe bestimmten Funktionen dienen soll, so zunächst bei der Eröffnung großer Gefäßlumina. Von diesem Phänomen soll noch des öfteren die Sprache sein; hier genügt die Einschaltung, daß unter diesen Bedingungen sich eine regelmäßig aufgebaute Formation präsentiert, bestehend aus einem Spangensystem schmaler, kernführender, protoplasmatischer Substanz und interkalierten Flüssigkeitsräumen (siehe Tafel III, Fig. 10 und Beschreibung im III. Abschnitte der Monographie).

Die Schilderung der näheren Verhältnisse am Epithelmantel der Chorionzotte wäre eine unvollständige, würde nicht auch die Genese seiner zelligen Elemente Erwähnung finden. Allerdings begegnet man gerade in dieser Frage den widersprechendsten Ansichten der Autoren, die auf Grund von vergleichend-anatomischen Untersuchungen über tierische Plazentation oder von an menschlichem Material gewonnenen Erfahrungen ausgesprochen wurden. »So wird es — schreibt His — verständlich, daß in allen obschwebenden Fragen so ziemlich alle logisch ausdenkbaren Möglichkeiten der Beantwortung ihre Vertreter gefunden haben. Unter diesen Umständen liegt die einzige Aussicht, aus der Tretmühle unbeweisbarer Behauptungen heraus zu klareren Anschauungen zu gelangen, in der Gewinnung neuen und möglichst tadellosen Materials.« Waldeyer stellte in einer Studie über den Bau der Menschen- und Affenplazenta zehn verschiedene Ansichten über die Genese der Zellen der äußeren Bekleidung der Zotte zusammen. Heute ist betreffs des Ursprunges der Langhans-Elemente insoferne eine Einigung erreicht, als dieselben so ziemlich allgemein als Rest, beziehungsweise als Abkömmling der mächtigen Trophoblastschale aufgefaßt werden, die das Ei außen allseitig umschließt. Während somit für die Grundschicht deren ektodermale fötale Abstammung allerorts gelehrt wird

die Ansicht von ihrer mesodermalen Natur, wie sie van der Hoeven, Franqué, Leopold, Gaiser vertreten, endgültig zu Falle kam, konnte bezüglich der Genese des Syncytiums eine durchgreifende Einigung der Anschauungen noch nicht erzielt werden. Die große Mehrzahl der Autoren spricht sich auf Grund der neuen Befunde an jungen, frisch konservierten menschlichen Fruchtblasen für die genetische Identität beider Schichten des Chorionepithels aus, erkennt also auch für die Deckschicht deren fötal-ektodermale Abkunft an. Daß Syncytien im allgemeinen von verschiedener Matrix aus und auf verschiedene Weise entstehen können, ist sichergestellt. Nach His »sind Syncytien in der Tat keine spezifischen Gewebsformationen, sondern es sind Gewebszustände, die bestimmten Phasen des Protoplasmalebens entsprechen. Verfolgen wir die Syncytienbildung an eingehender studierten Objekten, an den seit de Barys Arbeiten klassisch gewordenen Myxomyceten oder am Keimlager von Selachiern oder Knochenfischen, so finden wir stets, daß das Auftreten syncytialen Verbandes mit Höhepunkten in der Tätigkeit des Protoplasmas zusammenfällt, sowohl mit gesteigerter Aufnahme und Verarbeitung von Stoffen als mit gesteigerter Beweglichkeit. Günstige Ernährungsverhältnisse sind wohl die allgemeine Grundbedingung für das Zustandekommen von Syncytien, und solche sind sicherlich auch im Innern der Fruchtkapsel reichlich geboten«.

Die Erkenntnis, daß das zweischichtige Zottenepithel in beiden Lagen fötalen und ektotermalen Ursprunges sei, ist auf die Arbeiten von Kastschenko, A. Sedgwick Minot und v. Kupffer zurückzuführen, eine Annahme, welche durch die neuen Befunde von Peters und Kollmann die meisten Anhänger warb. Peters vermochte an dem jüngsten bisher beobachteten menschlichen Ei die Überzeugung zu gewinnen, »daß direkte Übergänge zwischen Ektoblastzellen und Syncytium vorhanden sind«, Kollmann begründete in einer Arbeit über die Plazentarentwicklung bei den Makaken die Anschauung, daß der Epithelmantel der Chorionzotte in seinem ganzen Umfange fötalen Ursprunges sei und von dem primären Ektoderm der Keimblase abstamme. Auch Marchand findet in seinen »Beobachtungen an jungen menschlichen Eiern« Übergänge zwischen beiden Schichten als Zeichen ihrer genetischen Identität, läßt es aber unentschieden, ob die Langhans-Zellen durch Anhäufung von glykogenführender Substanz um die Kerne des Syncytiums entstanden sind, oder ob das Syncytium sich aus ursprünglich getrennten Zellen entwickelt habe. Für beide diese Vorgänge sind Analogien gefunden worden: Eine Zellularisierung eines früher syncytialen Protoplasmas findet sich im Dottersackepithel der Sauropsiden

(vgl. Schaper, Über die Fähigkeit des fertigen Dottersackepithels geformte Dotterelemente in sich aufzunehmen. Anatomischer Anzeiger, 1903, S. 129); anderseits ist durch die Untersuchungen von Marchand und Maximow über die Plazentation des Kaninchens sichergestellt, daß »in der Nähe des Ektodermwulstes das ursprünglich einschichtige Ektoderm mehrschichtig wird, indem sich die hier stark wuchernden Zellen übereinanderschieben. Ein Teil der oberflächlichen Zellen bildet kolbige Anschwellungen, die hie und da bereits mehrkernig sind und miteinander zusammenfließen, indem die ursprünglichen Zellengrenzen verschwinden. Daneben ist bereits eine deutlich abgegrenzte Syncytiumschicht vorhanden, unter der eine einfache Schicht hoher, heller Zylinderzellen, anscheinend von ganz anderer Beschaffenheit, übriggeblieben« (Marchand). Eine gleiche Anschauung vertreten Masius, Duval, C. Rabl und E. Opitz. Auch Bonnet faßt Grund- und Deckschicht »als ein mehr weniger scharf differenziertes, aber anatomisch und physiologisch Ganzes« auf und schreibt ihnen ektodermale Abkunft zu. Durch Untersuchungen, wo sich an frischem, einwandfrei fixiertem Materiale Mitosen in den Langhans-Zellen nachweisen lassen, deren Teilungsebene derart gelegen ist, daß die eine Tochterzelle nach erfolgter Teilung in der Reihe der Grundschichtelemente verbleibt, die andere ins Syncytium einwandert (ich gebe ein derartiges Bild in Tafel I, Fig. 1 wieder), glaube ich vielleicht eine gewisse Stütze für die bisher mehr auf theoretischen Schlußfolgerungen basierende Lehre von der ektodermalen Abkunft des Syncytiums erbringen zu können. Wenn auch die weitaus größte Mehrzahl der Karyokinesen der Langhans-Elemente einer Vermehrung der eigenen Zellen dient, so können doch Bilder, wie ich sie hier schilderte, wohl nur in dem Sinne gedeutet werden, daß durch diesen Modus der Kernteilung eine Zunahme des syncytialen Plasmodiums erfolgen muß. Die Lehre von der Entstehung des Syncytiums aus der ektodermalen Zellschicht, welche Marchand »mehr für eine theoretische Forderung hält«, würde danach für diese Zeit der Plazentarentwicklung (das Präparat entstammt einem Falle, wo der Fötus 12 *mm* mißt) durch die gemachten Beobachtungen eine gewisse Bereicherung erfahren. Allerdings sind derartige Bilder so außerordentlich spärlich, und nur so selten von überzeugender Deutlichkeit, daß die Schlüsse, die man aus ihnen ableitet, immer nur mit der größten Reserve hingestellt werden können. Und außerdem fehlt uns ja für die erste Entstehung des Syncytiums noch jedwede positive Angabe.

Im Gegensatze zu den Anhängern der Lehre von der ektodermalen Plazenta halten Forscher wie Strahl, Selenka aus vergleichend-

anatomischen Rücksichten an der von Langhans vertretenen Anschauung der Ableitung des Syncytiums vom Uterusepithel fest; Langhans hält auch in letzterer Zeit wieder »die Entstehung des Syncytiums aus dem Uterinepithel für das menschliche Ei immer noch für eine diskussionsfähige Hypothese«. Graf Spee, der eine zwischen Grundschicht (Chorionektoblast) und Deckschicht (»akzessorische Hülle«) bestehende kutikulare Bildung annimmt, läßt die Herkunft des Syncytiums unentschieden, ist aber geneigt, dasselbe von bindegewebigen Elementen im Uterus abzuleiten. Auch Pfannenstiel hält in seiner jüngsten umfassenden Arbeit beide Schichten des Chorionepithels nur für aneinandergelagert, ohne genetische gegenseitige Wechselbeziehung; er ist fernerhin auf Grund von Präparaten, nach welchen Teile von Gefäßwandungen in ein Maschenwerk umgewandelt erscheinen, unter Sproßbildungen mit syncytialer Auskleidung, wo weiterhin Seitenäste dieser Sprossen in ihrem syncytialen Belage direkt in den Syncytiumüberzug von Chorionzotten übergehen, der Anschauung, »daß die Wandungen der Blutgefäße, und zwar sowohl Endothel wie umgebendes Stroma, sich in Syncytium verwandeln, und daß dieses Syncytium identisch ist mit dem Syncytium der Chorionzotten«. So bestechend auch diese Erklärung der beigegebenen Textfiguren lauten mag, so lassen letztere doch wohl auch eine andere, auf Grund von Vergleichsobjekten gewonnene, einfachere Deutung zu. Wie im biophysischen Abschnitte bei Besprechung des Eindringens der Zottenspitzen in die mütterlichen Gefäße gezeigt wird, kommt es anläßlich dieses Vorganges zur Ausbildung einer eigentümlichen Formation an dem vordringenden syncytialen Sprosse derselben; diese stellt ein System von Räumen dar, welche durch syncytiale Dissepimente voneinander isoliert sind. Hierin vermögen wir den analogen Vorgang zu erblicken, wie ihn Pfeffer in seiner Pflanzenphysiologie im Kapitel »Mechanische Wirkungen« beschreibt: Durch den Widerstand, welchen die Gefäßwand der wachsenden Chorionzotte entgegensetzt, wird eine bestimmte Reizwirkung an letzterer ausgelöst. Um gegen die hemmende Widerlage eine mechanische Außenleistung als hohe Druckwirkung zu entwickeln, wird eine Erhöhung der Turgorenergie durch Rarefizierung des Plasmas unter gleichzeitiger Vergrößerung der Flüssigkeit führenden Binnenräume angestrebt, da das Maß der Außenleistung mit der Größe der drückenden Fläche zunimmt. Diese Modifikation des Syncytiums, im Sinne der Erzielung einer erhöhten Gewebespannung zur Überwindung größeren Widerstandes, läßt sich, wie ich annehmen zu können glaube, auch an den Abbildungen Pfannenstiels erkennen; und wenn dieser

um die Frage der Plazentogenese so außerordentlich verdienstvolle Forscher einer Zeichnung die Erklärung beigibt: »An der fötalen Seite ist von der Gefäßwandung eine mächtige, lakunendurchsetzte syncytiale Proliferation entstanden, von welcher kleinere, ebenfalls syncytiale Sprossen gegen die Chorionzotte hinstreben« (Tafel L, Fig. 19), so kann man sich des Gedankens kaum erwehren, daß eben auch die andere Möglichkeit denkbar ist, daß nämlich gerade diese »syncytiale Proliferation« von der Zottenoberfläche gegen das Gefäß hin vorgedrungen sei. Dann wird es auch begreiflich, warum diese Formation eben nur auf ein bestimmt begrenztes Territorium der Gefäßwand sich beschränkt, auf jene Stelle, die dem Durchbruch der Zotte dienen soll; nach Pfannenstiels Deduktionen müßte man förmlich an eine Fernwirkung denken, die von den Zottenspitzen ausgeht und sich auf einen kleinen Bezirk der Gefäßwandung erstreckt. Ein Unterschied zwischen den Bildern Pfannenstiels und den meinigen ist zwar darin gelegen, daß das Lakunensystem Pfannenstiels sich im Bereiche der Gefäßwand findet und peripher davon; das, wie ich annehmen zu können glaubte, homologe Gebilde meiner Zeichnungen liegt im Lumen eines Gefäßes. Aber das mögen ja nur temporäre Unterschiede sein, ob diese eigentümlichen Gestaltungen des Syncytiums im Momente des Einbruches in ein Gefäß oder kurz vorher, beziehungsweise nachher getroffen werden; und wie lange sich eine derartige Formation erhält, wenn auch ihr physiologischer Endzweck bereits erreicht ist, liegt ja völlig im Unklaren. Daß diese vakuolisierten syncytialen Massen auch stellenweise Blut enthalten, kann wohl kaum zugunsten der einen oder der anderen Ansicht verwertet werden.

B. Zottenkörper.

Die wesentlichsten Konstituentien des Zottenkörpers sind das eigentliche Zottengerüst, das Stroma, welches sich aus zarteren oder gröberen Fibrillen aufbaut, und zellige Elemente, die zum Teil dem Zottengerüste als solchem angehören, zum Teil in dessen Maschenräumen eingelagert erscheinen. Die ersteren, polymorph gestaltet, zumeist aber spindelförmig mit ovalen Kernen, stellenweise mit Kernteilungsfiguren, liegen in einer zart-feinfaserigen oder wolkigen Grundsubstanz und entsenden lange, verästelte Ausläufer, die ein lockeres Maschenwerk darstellen. In die Lücken dieses Maschenwerkes sind vereinzelt oder gruppenweise, der Länge nach angeordnet, bestimmte Zellformen

eingelagert, deren Charaktere weiterhin zur Sprache kommen sollen. Ob diese Lücken in den Maschenräumen der Bindegewebssepten Saftspalten darstellen, oder ob sie zum Teil als Lymphräume anzusprechen sind, mag dahingestellt bleiben. In letzterem Sinne sind die Angaben von Kworostansky aufzufassen, er nennt die in den Räumen vorfindlichen Zellen »Lymphgefäßendothelien« beziehungsweise Lymphocyten; und Bonnet (l. c.) beschreibt im Stroma junger Zotten »unverkennbare Lymphgefäße, deren Querschnitte vereinzelt oder bis zu dreien in der Zotte liegen; ihre Wand besteht aus einem äußerst feinen Grenzkontur oder wird durch den Körper von Bindegewebszellen gebildet, von dessen der Lichtung abgewandten Seite dann die Ausläufer ins Zottenstroma ausstrahlen. Die Lichtung der Lymphgefäße ist noch nicht glatt, sondern da und dort durch in Lösung begriffene, septenartige Vorsprünge gefächert; diese Lymphbahnen führen, wie Bonnet feststellen konnte, in gröbere Lymphgefäße in der Membrana chorii«.

Indem wir nun im Zottenkörper Netze von Bindesubstanz antreffen und in den Maschenräumen derselben die spezifischen, runden, zelligen Elemente (siehe Tafel I, Fig. 1 und 2), so erinnert der Bau der Chorionzotte lebhaft an jene Gewebsformation, die wir nach Koelliker »cytogene oder netzförmige Bindesubstanz«, nach His »adenoide Substanz« zu bezeichnen gewohnt sind, wie wir ja auch das Schleimhautgewebe des Dünndarmes im engeren Sinne als eine Form des adenoiden Gewebes auffassen.

Die genannten zelligen, dem Gewebe der Chorionzotte eigentümlichen Gebilde haben zumeist sphärische Gestalt; ihr Durchmesser beträgt 10·5—12·5 μ, ihr Kontur ist seltener gleichmäßig kreisförmig, vielmehr sternförmig oder ästig, zarte Ausläufer entsendend, durch welche sie mit gleichen Gebilden oder mit den eigentlichen Bindegewebselementen des Zottengerüstes in Verbindung stehen. Der Kern der Zellen ist groß, die Maße schwanken zwischen 4·7 und 5·7 μ; er besitzt kreisförmige oder mehr ovale Gestalt und ist durch eine gut tingible Kernmembran, ein bis zwei Kernkörperchen und ein dichtes Chromatinnetz gekennzeichnet. Die Zellen vermehren sich durch Mitosen, die reichlich auftreten; stellenweise tragen die Teilungsbilder das Signum der pluripolaren Mitose; vereinzelt sieht man aber auch einfache Fragmentierung der Kerne. Als das wichtigste Merkmal dieser Zellen konnte ich in einem Vortrage in der »Morphologisch-physiologischen Gesellschaft in Wien« (Mai 1903) die vakuoläre Beschaffenheit des Plasmas hervorheben, welche andeutungsweise bereits von Merttens (allerdings dort nur in pathologischen Fällen) vermerkt

wird. In dem ursprünglich fein granulierten Plasmateil der Zelle treten zunächst um den Kern gruppiert kleine, lichte, kreisförmige Fleckchen auf, die sich weiterhin vergrößern und, wenn sie rings um den Kern angeordnet erscheinen, einen lichten Hof um denselben darstellen. Durch schmale Septen anfänglich voneinander isoliert, können benachbarte, derartige Flüssigkeit führende Räume zu größeren Vakuolen zusammenfließen. Weiterhin treten derartige Wabenräume auch in den anliegenden, mehr peripheren Plasmaschichten auf, und späterhin können Systeme gleicher, übereinander aufgebauter Formationen im histologischen Bilde kenntlich sein, so daß das Cytoplasma in seiner Gänze wabenartig durchbrochen erscheint. Gleichzeitig tritt mit dieser totalen Vakuolisierung des Protoplasmaleibes der Zelle eine Pyknose des Zellkernes auf, späterhin gefolgt von einer mangelhaften Tinktionsfähigkeit des Kernes und schließlich seinem vollständigen Schwunde. Als essentieller Bestandteil des Zellplasmas sind fernerhin Granula zu nennen, die bald größer, bald wieder von geringerem Umfange der Zellsubstanz eigen sind; bei der Färbung mit Eosin, Saffranin und bei der Heidenhainschen Eisenalauntinktion treten sie scharf hervor. Auch Fettkörnchen beherbergt der Zelleib.

Betreffs der Genese sei hervorgehoben, daß die beschriebenen Zellen in ihrem Jugendzustande mit den Stromazellen des Zottenkörpers in Verbindung sind, so daß sie als Abkömmlinge der Bindegewebselemente aufgefaßt werden müssen, ein Verhalten, worauf mich Herr Geheimrat Marchand aufmerksam zu machen die Güte hatte. Die Zellen sind in ganz jungen Chorionzotten nicht vorhanden; sie treten erst gegen das Ende der vierten Woche auf, sind im Jugendzustand der Plazenta reichlich vorhanden, nehmen späterhin in dem Maße, als die Bindesubstanz mehr fibrillären Charakter annimmt, progressiv ab. Dabei ist die Lebensdauer der einzelnen Zelle, wie ihr allmählicher Schwund unter totaler Vakuolisierung lehrt, eine begrenzte.

Betreffs des ferneren biologischen Verhaltens dieser Zellen können wir wohl nur das eine sagen, daß den Vakuolen eine assimilierende, verdauende Funktion zukommen mag; dafür spricht unter anderem der Befund von Fett in den Vakuolen und im Plasmaleib. Ob dieselben auch bei der Verarbeitung der übrigen Nährstoffe, die von der Zotte aufgenommen werden, beteiligt sind, insbesondere in dem Sinne, wie Hofmeister die Umwandlung der Peptone in der Darmwand durch ähnliche zellige Elemente lehrt, sind zunächst schwebende Fragen. Daß die Zellen, die Kastschenko als Wanderzellen anspricht, wohl nicht in diesem Sinne aufzufassen sind, betont

mit Recht v. Lenhossek, indem er hervorhebt, daß das Vorhandensein solcher Lymphzellen ganz unverständlich wäre zu einer Zeit, wo im Embryo weder weiße Blutkörperchen noch Lymphzellen existieren; aus diesem Grunde schon sind die beschriebenen Gebilde als Mesenchymzellen anzusprechen.

Schließlich sei darauf hingewiesen, daß die beschriebenen Zellen der Chorionzotte durch bestimmte, ihnen eigentümliche Charakteristika vielfache Beziehungen zu jenen Zellformen erkennen lassen, die unter dem Namen »Plasmazellen« subsumiert werden. Bekanntlich hat dieser Begriff im Laufe der Jahre so manche Wandlung durchgemacht. Ursprünglich bezeichnete Waldeyer damit solche Zellen bindegewebiger Abkunft, die im Gegensatz zu der alten Ranvierschen Definition der Bindegewebszelle als eines nackten, protoplasmaarmen Gebildes, hier ein deutlich ausgeprägtes, körniges Plasma führen. Wir haben oben begründet, daß die uns hier interessierenden Zellen des Zottenbindegewebes mit Sicherheit histogener Abstammung seien. Wir fügen hier nun weiter hinzu, daß die charakteristische Chromatinfigur, welche eine gewisse Ähnlichkeit dieser Kerne mit den Kernen von Erythroblasten bedingt, der zirkumnukleäre Hof, die häufig exzentrische Lage des Kernes unseren Plazentarzellen sowie den »Plasmazellen« gemeinsam sind, und erinnern an die Auffassung v. Recklinghausens, welcher zufolge die Plasmazellen im Omentum und der Pleura junger Hunde als Embryonalzellen des Bindegewebes zu deuten sind, die dauernd in ihrem Jugendzustand verbleiben. Schließlich zeigen auch die beschriebenen Zellen der Plazenta hinsichtlich ihres Verhaltens gegenüber »vitalen Färbungsmethoden« gleiche morphologische Erscheinungsformen wie »Plasmazellen«.

Betreffs des Verhaltens der eigentlichen Gerüstsubstanz der Chorionzotte erscheint es von Wichtigkeit, darauf hinzuweisen, daß man die beste Vorstellung von ihrer Anordnung wohl an Querschnitten der Zotte gewinnt; hier erkennt man ihre radiäre oder speichenartige Konstellation, wie die Bündel vom Zentrum der Zotte gegen die Peripherie hinziehen, um hier kegelförmig verbreitert an der Basalmembran zu enden. An Längsschnitten ist ihr Verlauf mehr oder minder von der Gestaltung der Zotte abhängig, so daß sie bei maximal gestreckter Form der letzteren nahezu parallele Verlaufsrichtung zeigen, bei verkürzter Zotte mehr fächerartig entfaltet erscheinen. Wo sie miteinander anastomosieren, sind die längsovalen oder spindeligen Bindegewebskörperchen eingeschaltet. Indem die Bündel an der Zottenperipherie nach Art eines Pinsels zerklüftet erscheinen und Fasern

benachbarter Gebilde sich untereinander verbinden. wird eine äußere, kontinuierliche Verdichtung des Zottenstromas formiert, die als Grenzmembran anzusprechen ist. Mit Kongorot, Thiazinrot oder Säurefuchsin vermochte ich mit voller Deutlichkeit diese Verdichtung der Oberflächenschicht des Zottenstromas darzustellen; Michaëlis empfiehlt die Färbung nach Mallory-Ribbert: hier bleiben die Zellen der Langhans-Schicht ungefärbt, das Zottenstroma und die bindegewebige Hülle nehmen einen violetten, intensiven Farbenton an. Auch hier zeigt sich eine glatte Grenze dieses peripheren Saumes nur nach der Epithelschicht hin, gegen den Zottenkörper ist er mit den Gebilden des Stromas in innigstem Zusammenhang, so daß wir die Membrana limitans, die zuerst von Langhans, späterhin von Siegenbeck, Marchand, Bonnet, v. Lenhossek beschrieben wurde, als eine aus der Konfluenz der Ausläufer von bindegewebigen Fibrillen entstandene periphere Verdichtung des Zottenstromas aufzufassen genötigt sind.

Die Züge der Bindegewebsfasern erscheinen je nach dem Alter der Zotte von verschiedener Breite; mit zunehmender Reife der Plazenta wandelt sich das ursprüngliche, zarte, mesodermale Gewebe unter Dickenzunahme der Fibrillen in faseriges Bindegewebe um. Aber auch in bezug auf die Stärke der wellenförmig verlaufenden Fasern in gleichalterigen Plazenten treten Differenzen im histologischen Bilde auf, je nach dem Fixierungsmittel, das zur Verwendung kam. In Präparaten aus Formalin, Alkohol, Müllers Flüssigkeit erscheinen die Fibrillen zart und schmal, in Objekten aus Flemmings Lösung dagegen machen dieselben mehr den Eindruck von Lamellenzügen mit beiderseitig konturierten Rändern; ähnliches Verhalten zeigen auch Sublimatpräparate. Von Bedeutung ist dieses Bild namentlich in biologischer Richtung für die Beantwortung der Frage, wie wir uns die Saftströmung durch die Chorionzotte vorzustellen haben. Gemäß den neuen Anschauungen, daß die Bindegewebszellen Protoplasmakörper ohne besondere Membran seien, welche in Hohlräumen der Grundsubstanz liegen, müssen wir im Sinne v. Recklinghausens die Saftkanälchen als zusammenhängende Lücken der Grundsubstanz betrachten, innerhalb welcher die Bindegewebszellen und ihre Ausläufer eingelagert sind: dieselben füllen aber die Saftkanälchen nicht vollständig aus, sondern zwischen den durch die Grundsubstanz dargestellten Wandungen derselben und dem Protoplasma der Bindegewebszellen und deren Ausläufer sollen von Flüssigkeit erfüllte Spalten übrig bleiben, die eine freie Saftströmung gestatten. Dies wären somit in bestimmtem Sinne präformierte Kanälchen; vielleicht kommunizieren dieselben an

gewissen Punkten mit den perizellulären Räumen, welche die vakuolären Zellen beherbergen.

Betreffs der Genese der Fibrillen des Zottenstromas begegnen wir der Frage, ob wir dieselben als Abkömmlinge von Bindegewebszellen zu betrachten haben (zelluläre Entstehung im Sinne von Schwann, Flemming und Boll) oder sie durch bestimmte Differenzierung einer vorher homogenen Interzellularsubstanz entstanden denken können, ohne spezifische Beteiligung von Zellen (interzelluläre Fibrillenbildung), wie letztere besonders von Merkel nach Untersuchungen am Nabelstrang menschlicher Embryonen angenommen wird. An Präparaten aus Flemmings Lösung glaubte ich mich aber davon überzeugen zu können, daß Fibrillenbündel in der Substanz der Bindegewebszelle selbst entstehen.

In dem wir nun zur Entwicklung des Gefäßsystems und der Blutzellen der Chorionzotte übergehen, betreten wir ein dunkles Kapitel der Entwicklungsgeschichte. Für das Verständnis der Stoffwechselvorgänge im Bereiche der Zotte erscheint es notwendig, hervorzuheben, daß die Chorionzotte, ursprünglich gefäßlos, schon im Verlaufe der ersten Wochen der Entwicklung schmale Gefäßbahnen, von langgestreckten Endothelzellen formiert, erkennen läßt, die anfänglich leer sind, weiterhin kernhaltige rote Blutzellen führen, vom dritten Monate ungefähr an kernlose Erythrocyten umschließen. Im allgemeinen ist die Verteilung der Gefäße eine derartige, daß sie wohl zum größten Teil peripher liegen, und zwar dicht unter dem Zottenepithel oder durch eine schmale Gewebszone von demselben gesondert; der Verlauf der Gefäße ist parallel der Längsachse der Zotte. Mit der zunehmenden Reife der Zotte nimmt auch die Zahl der Gefäße zu, so daß in den letzten Monaten ein Zottendurchschnitt derartig zahlreiche Gefäßlumina aufweist, daß das Stroma selbst auf schmale Gewebszüge reduziert erscheint. Bemerkenswert ist, daß die Gefäßwandzellen bald flache Gebilde, wie allgemein Endothelzellen, darstellen, bald wieder mit einer starken Verdickung in der Kernregion buckelförmig ins Gefäßlumen vorragen, ein Verhalten, welches uns wohl dazu bestimmen muß, die Endothelzellen der Zottenkapillaren für kontraktil zu halten, ähnlich wie bei den Milzkapillaren.

Von wesentlichem Interesse ist der Vorgang der morphologischen Transformation der embryonalen Blutzellen. Ursprünglich sind dieselben durchwegs kernhaltig, von verschiedener Größe, doch stets mit mächtigem Protoplasmaleib; der Kern liegt zentral oder mehr exzentrisch und besitzt eine charakteristische Struktur, er ist durchzogen von

einem dichten Netzwerk stark färbbarer Chromatinbalken mit zwischengelagerter, licht gefärbter Interfilarsubstanz. Häufig findet man Mitosen in den Kernen.

Es ist nun ein bestimmter Entwicklungsgang in der Ausbildung der definitiven roten Blutkörperchen, daß dieselben sich von den kernhaltigen ableiten, welche als die Vorstufen der kernlosen Formen angesehen werden müssen. Wie aber dieser Vorgang abläuft, darüber herrscht noch lebhafte Kontroverse und Meinungsverschiedenheit. Während auf der einen Seite eine Ausstoßung des Kernes aus der Zelle gelehrt wird (Rindfleisch, van der Stricht, Saxer), behauptet eine andere Gruppe von Autoren die These von dem Verschwinden des Kernes innerhalb der Zelle durch einen Lösungsprozeß oder durch Zerbröcklung (Kölliker, v. Ebner, Neumann, Pappenheim). So steht also Befund gegen Befund, und es erschien daher lohnend, an geeigneten Objekten diese Fragen hier zu studieren. Das Resultat meiner Untersuchungen war, daß verschiedene Modi beobachtet werden können. An Präparaten aus Platinchlorid (Tafel I, Fig. 3) finde ich in einer Kapillare eine Reihe von nebeneinanderliegenden kernhaltigen Erythrocyten, die das allmähliche Schwinden des Kernes (im Sinne einer Karyolysis) sinnfällig illustrieren; der Kern wird immer schwächer gefärbt und erscheint schließlich nur mehr als »Schatten« innerhalb der Blutzelle, verschwindet also in der Art und Weise, wie sie auch am Embryonalblut oder in späteren Lebensepochen an kernhaltigen roten Blutkörperchen von Neumann, Heinz u. a. beobachtet wurde. Viel häufiger begegnet man aber anderen Bildern: Die Kernstruktur geht verloren, an Stelle der Kernzeichnung tritt eine gleichmäßige, dunkle Kerntinktion; daran schließt sich ein Vorgang, wobei sich das Chromatin in kleineren und gröberen Schollen an der Kernmembran zusammenballt; derartige Chromatinbröckel, wie sie durch die Hämatocytotrypsie entstehen, finden sich nun einzeln oder in Aggregaten auch frei in den Zottenkapillaren neben erhaltenen roten Blutzellen. Völlig erhaltene Kerne, in vollkommener Übereinstimmung mit den ursprünglichen Kernen der Erythrocyten, sah ich niemals frei in den Kapillaren. Dagegen konnte ich gelegentlich farblose, zellige, große Gebilde vom Charakter der spezifischen, mesenchymatischen Zellen des Zottenbindegewebes im Lumen der Kapillaren beobachten und fand in ihrem Protoplasmaleib derartige Chromatinschollen; durch diese Befunde war ich zur Annahme gedrängt, daß diese Zellen durch Erlangen von Eigenbewegung (wie wir dies ja an ähnlichen Elementen des öfteren beobachten, Klemensiewicz, Arnold) aus dem sessilen in den mobilen

Zustand übergegangen, in die Gefäße eingebrochen seien und daselbst derartige Kerntrümmer aufgenommen hätten, welche, durch Zerbröcklung der Erythrocytenkerne entstanden, aus dem Zelleib des roten Blutkörperchens ausgewandert waren. Diese Befunde decken sich mit denen, welche Saxer an anderen embryonalen Organen, Aschheim am erwachsenen Tiere erheben konnten.

Für jeden Fall müssen wir daran festhalten, daß wir in den genannten Formationen Degenerationsbilder der Kerne vor uns haben, von progressiven Vorgängen hier aber nicht die Rede sein kann. Spuler hat es mit genügender Schärfe und Deutlichkeit dargetan, daß diese Häuflein kleiner, wie rote Blutkörperchen gefärbter Körnchen unmöglich als Vorstufen, als Bausteine zu den Erythrocyten aufgefaßt werden können, wie es Schäfer, Minot u. a. lehrten. Es steht diese Tatsache im innigsten Zusammenhang mit der Frage, ob und in welchem Sinne wir die Plazenta als blutbildendes Organ aufzufassen berechtigt sind. So sieht Hubrecht, der in einer Reihe von Plazenten Zellbilder beobachtete, welche nach seiner Auffassung als Bildungsstufen der Erythrocyten anzusprechen sind, auf Grund dieser Erfahrungen die Plazenta als hämatopoetisches Organ an. Er machte seine Studien an den Plazenten von Tarsius und Tupaja, die entwicklungsgeschichtlich vielfache Berührungspunkte mit der menschlichen Plazentation erkennen lassen, und kam dabei zur Schlußfolgerung: »Die Blutkörperchen entstammen dem ursprünglichen Kerne einer Blutmutterzelle, an welcher sich Veränderungen abgespielt haben, die dahin definiert werden können, daß ihr Gehalt an Chromatin sehr in den Hintergrund getreten, wenn nicht ganz geschwunden ist, und daß hingegen ein Kernprodukt, als welches doch eben die nicht karyosomatischen, sondern plasmasomatischen nukleolären Substanzen aufgefaßt werden müssen, bedeutend ins Übergewicht geraten ist. Diese ‚Hämatogonien‘ (Kernderivate, Differenzierungsprodukte des Kerninhaltes) sind Übergangsstadien zu normalen Blutkörperchen.« Die Hämatogonienbildung stelle also die Übergangsstufe von dem Kerneinschluß der Trophoblastmutterzelle zu kernlosen roten Blutkörperchen dar, und der Gang der Entwicklung sei der, »daß die Kernproliferation der ersten Blutmutterzellen ein notwendig zu durchlaufendes Zwischenstadium« der embryonalen Säugetierblutbildung sei. »Solche Zelle mit proliferierendem oder in mehrere Stücke geteiltem Kern fand ich (Hubrecht) bei Tarsius recht deutlich in vielen Präparaten; für die Sorexnabelblase habe ich ähnliche Stadien bereits früher abgebildet. Wir sehen, wie sich die Teilstücke des fragmentierten Kernes des vorigen Stadiums mit einem

separaten Protoplasmahof umgeben, und wie sodann bei Wegfall der primitiven äußeren Zellgrenzen eine Anzahl Blutzellen aus der ursprünglichen, durch ihre Kernwucherung scharf charakterisierten Blutmutterzelle sich entwickelt hat. Ähnliche Blutmutterzellen beschrieb Spee beim menschlichen Embryo.«

Gegenüber diesen Anschauungen, welche im Anschluß und in weiterer Analogie mit der Schäfer-Minotschen Lehre von der Ableitung der fertigen Blutkörperchen der Säuger aus Plastiden aufgebaut wurden, muß darauf verwiesen werden, daß durch die grundlegende Arbeit Spulers die wahre Bedeutung der erwähnten Chromatinkörner, als aus dem Zerfall roter Blutkörperchen hervorgegangen, erkannt und festgestellt wurde, und daß fernerhin die überwiegende Mehrzahl der Histologen sich dieser Ansicht anschließen; »die übereinstimmenden Resultate von Phylogenie, Ontogenie und Histologie lehren einen anderen Bildungsmodus, die Entstehung der Erythrocyten aus kernhaltigen Vorstufen« (Spuler).

Somit wird von einer »blutbildenden Funktion« des Trophoblast wohl kaum mehr die Sprache sein können; eine Entstehung von Blutelementen im Bereiche der Plazenta kann vielmehr nur insoferne zugegeben werden, als zunächst in den ersten Graviditätsmonaten, wo die Plazenta an Masse und Ausdehnung über die Embryonalanlage wesentlich überwiegt, in den Gefäßen der Chorionzotten eine reichliche Proliferation der roten Blutzellen durch Mitosenbildung zu beobachten ist, und daß fernerhin aus dem Bindegewebslager der Zotten dessen mesenchymatische Elemente vereinzelt in die fötalen Gefäße einwandern, daselbst farblose Blutelemente darstellend. So weit also die mitotische Vermehrung der roten Blutkörperchen im strömenden Blute in Frage kommt, darf man auch das Gefäßsystem der Plazenta als eine Stelle der numerischen Zunahme ohne weiteres anführen. Eine andere Frage ist freilich die, ob daneben auch eine extravaskuläre Genese von Blutzellen im Bindegewebslager der Chorionzotte angenommen werden darf, in dem nämlichen Sinne, wie dies von einzelnen Seiten (insbesondere von Saxer) für das Mesenchym fötaler Gewebe gelehrt wird, also eine Entstehung von Blutzellen in verschiedenen Bindegewebsterritorien, wo undifferenzierte Elemente (sogenannte »primäre Wanderzellen«) Nester bilden, aus welchen farbige und farblose Blutkörperchen hervorgehen. Die Frage ist noch schwebend; man kann bestimmte bindegewebige Zellelemente im Choriongewebe nachweisen, die denen nahe verwandt sind, welche Saxer abbildet. Einen deutlichen Übergang derartiger Gebilde zu kernhaltigen roten Blutzellen

sah ich jedoch nie. Wahrscheinlicher vielmehr erschien mir angesichts der Tatsache, daß farblose Elemente in den fötalen Kapillaren vielfache Übereinstimmung mit den Zellen im Bindegewebslager des Chorion zeigten, anzunehmen, daß bestimmte Zellen der embryonalen Grundsubstanz Leukocyten zu produzieren vermögen, indem sie, in die fötalen Gefäße gelangend, vollends die Charaktere weißer Blutzellen erlangen. Daß die ersten Blutkörperchen als selbständige Elemente aus Embryonalzellen hervorgehen, ist ja heute sichergestellt. In Diskussion dagegen befindet sich noch die Frage, ob eine extravaskuläre Entstehung weißer und roter Blutzellen stattfindet. Und betreffs der Leukocyten wird angenommen, daß diese »eine besondere Zellart darstellen könnten, die schon von frühen Stadien der embryonalen Entwicklung an ein nomadenartiges Dasein im Zellstaat führen und sich in gewissen Organen seßhaft machen, aus denen eine beständige Quelle neuer farbloser Blutzellen zu fließen vermag. Aber daneben ist noch die Möglichkeit offen zu lassen, daß auch gewisse Zellen embryonaler Grundsubstanzen oder Endothelien zur Fötalzeit Leukocyten produzieren können« (Askanazy). Die Zahl der leukocytenbildenden Organe beim Fötus ist ja überhaupt groß, und in auffallendem Kontraste hierzu steht die relativ geringe Menge der farblosen Elemente im Fötalblute, insbesondere in der ersten Hälfte der intrauterinen Entwicklungszeit. Die Blutbildungsstätten stellen eben Magazine dar, »deren Ausfuhr sich nach dem durch Chemotaxis regulierten Bedürfnis richtet« (Askanazy, Naturforscherversammlung 1904). Vorrat und Export stehen hier nicht immer in kongruentem Verhältnis. »Im fötalen Leben findet sich wahrscheinlich keine so erhebliche Verwendung für die farblosen Blutzellen wie späterhin, da die physiologische und pathologische Beanspruchung der Leukocyten geringfügiger Natur zu sein pflegt« (l. c.).

Literatur.

Peters, Die Einbettung des menschlichen Eies, 1899, und

Strahl, Die Embryonalhüllen der Säuger und die Plazenta, in O. Hertwigs Handbuch der vergleichenden und experimentellen Entwicklungsgeschichte, 1902, wo auch die bisherige Literatur angeführt wird.

Außerdem:

Bonnet, Über Syncytien, Plasmodien etc. in der menschlichen Plazenta. Monatsschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie. Juli 1903.

His, Die Umschließung der menschlichen Frucht. Archiv für Anatomie und Physiologie. 1897.

Kworostansky, Über Anatomie und Pathologie der Plazenta. Archiv für Gynäkologie. Bd. LXX, Heft 1.

v. Lenhossek, Verhandlungen des Anatomischen Kongresses in Halle. 1902, und Zentralblatt für Gynäkologie, 1904, Nr. 7. Referat.

Marchand, Beobachtungen an jungen menschlichen Eiern. Anatomische Hefte. 1903, Bd. XXI.

Kollmann, Über Kreislauf der Plazenta, Chorionzotten und Telegonie. Zeitschrift für Biologie, Bd. XLII, und Anatomischer Anzeiger, 1900, S. 465.

Kastschenko, Das menschliche Chorionepithel. Archiv für Anatomie und Physiologie. 1885.

Michaëlis, Zur normalen Anatomie der Chorionzotten. Hegars Beiträge zur Gynäkologie. 1903, Bd. VIII.

Saxer, Über die Abstammung der roten und weißen Blutkörperchen von primären Wanderzellen. Zentralblatt für allgemeine Pathologie, Bd. VII, und Anatomische Hefte, Bd. XIX.

Hubrecht, Über die Entwicklung der Plazenta von Tarsius und Tupaja und deren Bedeutung als hämatopoetische Organe. Proceedings of the internat. congress of zoology. Cambridge 1898.

Selenka, Über ein junges Stadium des Hylobates Rafflesii. Sitzungsberichte der Gesellschaft für Morphologie und Physiologie in München. 1900, Bd. XV, Heft 3.

Langhans, Anatomische Hefte. 1902, Bd. XX.

Aschheim, Zur Kenntnis der Erythrocytenbildung. Archiv für mikroskopische Anatomie. Bd. LX.

Spuler, Über die intrazelluläre Entstehung roter Blutzellen. Archiv für mikroskopische Anatomie. Bd. XL.

II.

BIOCHEMIE.

Mütterlicher und kindlicher Organismus stehen untereinander in symbiotischer Wechselwirkung. Der erstere ist der Spender des Stoffwechselmateriales, wenn wir darunter die Gesamtheit der zum Aufbau und zum Lebensprozeß des Fötus erforderlichen flüssigen und gasförmigen Körper verstehen. Diese Stoffe werden durch die Tätigkeit der Plazenta in mehr oder minder weitgehender Weise modifiziert; und diese Vorgänge sollen Inhalt der folgenden Kapitel sein. Ist die Kette der chemischen Prozesse in der Plazenta durchlaufen, dann passieren die Stoffe die fötalen Blutgefäße und kommen dem werdenden Organismus zugute. Somit könnten wir die plazentare Leistung als »Drüsenleistung« charakterisieren. Ebenso können wir auch den Lebensvorgang in der Plazenta als »Assimilierung« und als »Exkretion« ansprechen und damit das Organ als solches als »lebendiges System« im Sinne Jensens charakterisieren.

A. Assimilierende Funktionen.

Eisenresorption.

Die Bedeutung des Eisens als Bestandteil tierischer Gewebe im allgemeinen, die hervorragende biologische Rolle des Eisens als eines integrierenden Faktors in der Zusammensetzung der roten Blutkörperchen im besonderen erklärt das lebhafte Interesse, welches man der Frage der Eisenaufnahme und Verwertung im Haushalte des Organismus entgegenbringt, sowie der Abgrenzung der einzelnen Phasen bei den sich hier abspielenden Vorgängen. Gilt dies schon für die Assimilation von Eisen, respektive seiner Verbindungen, im Verdauungstrakte, so gewinnt diese Frage noch höhere Bedeutung für das Problem der Eisenaufnahme während der Fötalperiode. Zur Erleichterung des Verständnisses der diesbezüglichen Vorgänge am menschlichen Chorion dürfte es zweckmäßig sein, zunächst die einschlägigen, bekannt gewordenen Erfahrungen an tierischen Fruchtblasen vorauszuschicken.

Es ist insbesondere das Verdienst Bonnets und seiner Schule, des öfteren mit Nachdruck darauf hingewiesen zu haben, daß es bei der Plazentation der Säuger als ein unumgängliches Postulat hingestellt werden müsse, daß Eisen von außen, also von der Umgebung her, in die Fruchtblase und durch deren Vermittlung in den Keim eintrete. Dies ergibt sich aus der Erwägung, daß eben hier das dotterarme Ei als solches nicht die entsprechende Eisenmenge liefern kann, die erforderlich ist, um die Bildung der roten Blutscheiben zu ermöglichen; darin besteht eben ein wichtiger Unterschied zwischen dem mit Eisen im großen Dotter reichlich versehenen Ei der Sauropsiden und dem dotterarmen Ei der Säuger. Diese Erwägung war es auch, welche schon verschiedene Forscher darauf verwiesen hatte, anzunehmen, daß die Ernährung des Fötus sich nicht auf Prozesse der Diffusion von Gefäß zu Gefäß beschränken könne, da eben das Plasma des Säugerblutes so gut wie eisenfrei ist, das Eisen vielmehr als Bestandteil der roten Blutkörperchen in denselben gebunden erscheint, aus denselben aber erst durch Zerfallsprozesse frei werden kann; dadurch ist mit zwingender Notwendigkeit eine Kette von Wandlungen, eine ununterbrochene Reihe metabolischer Vorgänge erforderlich, welche die Lebensprozesse im Choriongewebe wesentlich komplizierter und verwickelter erscheinen lassen, als dies nach der ursprünglichen Vorstellung von der Diffusion und der Osmose angenommen wurde. Nach dieser Richtung hin unternommene, umfangreiche Untersuchungen von Forschern, wie Strahl, Bonnet und Kolster, konnten nun in übereinstimmender Weise den exakten Nachweis liefern, daß in der Tat dem Ektoderm der Säugerfruchtblase die Rolle zufällt, rote Blutkörperchen respektive deren Zerfallsprodukte aufzunehmen und für den Haushalt des fötalen Organismus nutzbar zu machen. Dabei zeigte es sich, daß dieser Vorgang bei den verschiedenen Klassen der Säuger in mehr oder minder umfangreichem Maße statthat, daß insbesondere dort, wo die Aufnahme eine besonders reichliche wird, große Extravasatmengen mütterlichen Blutes auftreten mit der mannigfachen Umwandlung seiner Elemente und des Farbstoffes.

Aus der Fülle der hier gegebenen Tatsachen möge zur Beleuchtung der einzelnen Variationen folgendes dienen. Nach Strahl (in Hertwigs Handbuch der Entwicklungslehre) finden sich bei den Semiplazenten der Lemuriden die Schollen der zerfallenen roten Blutkörperchen im Bindegewebe der Schleimhaut des graviden Uterus und in den Epithelien der Drüsen vor, bei den Equiden sieht man auf Schnitten durch Uteruswand und Chorion Extravasate mütterlichen

Blutes an der Grenze dieser Gewebe und fernerhin erhaltene Erythrocyten und deren Zerfallsprodukte in den Chorionepithelien. Bei den Wiederkäuern finden wir die »Plazentome«, pigmentierte, knopfförmige Verdickungen des Schleimhautbindegewebes infolge Ansammlung eines aus extravasiertem Blute entstandenen Pigmentes (Bonnet). Bei der Placenta zonaria der Karnivoren begegnet man höher- oder geringergradigen Blutungen aus arrodierten maternen Gefäßen, Blutungen, die als konstante Erscheinungen auftreten und daher als physiologische Vorkommnisse aufzufassen sind. Diese Extravasate erscheinen als breite, randständige Zonen am Plazentarsaum und als kleinere Herde an den zentralen Partien, Herde, die stellenweise die ganze Dicke der Plazenta einnehmen; dabei tritt aber beispielsweise bei der Plazentation der Hündin ein grüner Farbstoff auf, der dem Extravasat die charakteristische Färbung gibt und sich als amorphe Masse auch in den hohen zylindrischen Ektodermzellen des Chorions nachweisen läßt (Heinricius, Lieberkühn). Bei Musteliden drängt sich wieder in das Innere des Chorionsackes ein großer Blutbeutel vor, der auch zahlreiche Hämatoidinkristalle enthält (Bischoff). Ebenso werden Hämatoidinkristalle, außerdem aber auch erhaltene rote Blutkörperchen im Chorionepithel der Placenta zonodiscoidalis des Frettchens beobachtet; desgleichen lassen sich Zerfallsprodukte extravasierter roter Blutzellen in den Ektodermzellen der Fruchtblasen von Talpa nachweisen (Strahl), im gleichen Sinne lauten die Mitteilungen bei der Entwicklung des Plazentarkonus der Maus (Sobotta, Kolster).

Nach diesem Ausblicke auf die Plazentation der Säuger zur Physiologie der menschlichen Plazenta zurückkehrend, tritt uns nun die Frage entgegen, wie sich hier der Modus der Eisenaufnahme gestaltet, und welche Vorgänge wir dabei zu verfolgen imstande sind. Zur Beantwortung dieser Fragen griff ich nun zunächst zu den Methoden, die sonsthin für die Eisenresorption im Bereiche des Verdauungstraktes Anwendung finden. Wie bekannt, stehen uns für diese Zwecke exakte mikrochemische Methoden zur Verfügung, deren Ausgestaltung wir insbesondere den klassischen Arbeiten von Quincke und Hochhaus, Gaule und Hall verdanken. Es stellte sich nach diesen Arbeiten heraus, daß die Farbenreaktionen, die bei der mikroskopischen Untersuchung dem Eisennachweise dienen (die Probe mit Ferri- oder Ferrocyansalzen und Salzsäure, Rhodanammonium und Salzsäure, die eigentümliche, charakteristische, dunkelgrüne Verfärbung nach Zusatz von Schwefelammonium), bei organischen Verbindungen nur locker gebundenes Eisen nachzuweisen imstande sind, daß sie dagegen dort

versagen, wo die Bindung des Eisens eine feste ist, wo also dasselbe in Verbindungen aufgenommen ist, die bereits an dem Stoffwechsel aktiv teilnehmen, also beim Hämoglobin, beim Hämatin (dem gefärbten eisenhaltigen Bestandteil des Hämoglobins), bei den Eisennukleiden des Protoplasmas, Verbindungen also, die allerdings den eigentlichen aktiven Eisenbestandteil des Organismus darstellen, in welchen aber immerhin das Eisen eben nur durch Zerstörung derselben auf chemischem Wege nachgewiesen werden kann. Durch dieses Verhalten aber sind wir anderseits wieder in den Stand gesetzt, das Eisen an seinen Eintrittsstellen in den Organismus und an den Ausgangsstellen direkt der Beobachtung zugänglich zu machen, also an ganz bestimmten Übergangspunkten, ein Moment, welches für das Studium der Fragen der Resorption von ganz besonderem Werte erscheinen muß. An diesen Stellen nämlich, den Punkten, wo die Aufnahme erfolgt, ist zwar das Eisen bereits ein Bestandteil des Organismus geworden, aber noch nicht ein Bestandteil seiner aktiv tätigen Elemente (Hall). Es erscheint hier als ein die mikrochemische Reaktion positiv beantwortender, in chemischer Beziehung wahrscheinlich nicht einheitlicher Körper, der als Hämosiderin bezeichnet wird; seiner Bildung geht nach den Untersuchungen von M. B. Schmidt regelmäßig ein Stadium voraus, in dem das Eisen noch derartig fest gebunden ist, daß es sich auf mikrochemischem Wege noch nicht nachweisen läßt, und jedes der beiden genannten Stadien kann verschiedene chemische Verbindungen in sich begreifen. Diese Umwandlungen der Bindungsverhältnisse des Eisens vollziehen sich nach den Untersuchungen von Quincke und Neumann ausschließlich im Gefolge von Lebensvorgängen in den Zellen, sind somit als vitale Veränderungen anzusehen; sie finden nur unter reger Stoffwechseltätigkeit, und zwar nur in lebenden und lebensfähigen Geweben statt, sie sind einer Steigerung unter Bedingungen fähig, die einen gesteigerten Zerfall roter Blutkörperchen und eine darauffolgende vermehrte Anhäufung ihrer Umwandlungsprodukte in den Geweben hervorrufen, somit das Bild der »hämatogenen Siderose« Quinckes geben.

Da hiemit diese mikrochemisch nachweisbaren Eisenverbindungen ihr Auftreten stets demselben Entstehungsmodus verdanken und dort, wo wir denselben begegnen, ihr Erscheinen den stattgehabten Ablauf der gleichen Vorgänge zur Voraussetzung hat, so können wir die Dignität ihres Auftretens in der Chorionzotte wohl nicht besser zeichnen, als durch die Worte M. B. Schmidts: »Aus den Stimmen fast aller Forscher geht die Überzeugung hervor, daß die Eisenreaktion entscheidend dafür sei, daß ein körniges Pigment, wenn es vom Blut-

farbstoff abstamme, mikrochemisch nachweisbares Eisen besitzen müsse und nur in diesem Falle besitzen könne.« Auch für die Plazenta gilt, daß der Erfolg der Eisenreaktion uns über die sich hier abspielenden Vorgänge Aufklärung zu schaffen vermag, daß ferner die Konstanz der Befunde dafür Zeugnis gibt, daß wir hier keiner zufälligen oder bedeutungslosen Erscheinung begegnen.

Sind wir nun nach diesen Voraussetzungen beim Studium der histologischen Präparate mit spezifischer Eisenreaktion angelangt, so sei es vorerst gestattet, über Gewinnung derselben einiges vorauszuschicken. Als Ausgangsmaterial dienten in erster Linie die frischen. jungen Plazenten der weiterhin noch des öfteren erwähnten exstirpierten graviden Uteri; ferner war es zur weiteren Verfolgung der Frage erforderlich, auch aus anderen Schwangerschaftsstadien geeignete Objekte zu untersuchen. So kommt man nicht selten in die Lage, bei Aborten oder Frühgeburten im Anschlusse an die Ausstoßung der Frucht frische Plazenten zu gewinnen; um aber völlig sicher zu gehen und »postmortale Veränderungen«, d. h. im konkreten Falle nach der Ablösung der Plazenta vom Mutterboden stattfindende (also nicht mehr mit den vitalen Vorgängen identische) Imbibitionen des Chorions mit Blutfarbstoff mit voller Bestimmtheit ausschließen zu können, war es erforderlich, nur Plazentarteile zu verwenden, die, noch inserierend, sofort nach Abgang des Fötus digital von der Uteruswand entfernt wurden. Derartig einwandfrei gewonnene Plazentarstücke, die im Durchmesser nicht um vieles größer als ein halber Zentimeter sein sollen, werden nun in Kochsalzlösung kurz ausgewaschen, kommen aber dann sofort in die Hallsche Lösung; dieselbe ist nach der Formel zusammengesetzt: Ammonium hydrosulfuric. 5·00, Alcohol absolut. 70, Aq. dest. 25. In dieser Flüssigkeit bleiben die Objekte durch 24 Stunden, kommen dann am folgenden Tage in 95%igen Alkohol, dem einige Tropfen Schwefelammonlösung zugesetzt wurden, hierauf für weitere 24 Stunden in absoluten Alkohol; Xylol, Einschluß in Paraffin. Die Schnitte (die Dicke derselben soll 5 μ nicht übersteigen) werden mit Wasser auf dem Objektträger fixiert; bei der Manipulation mit den Schnitten dürfen nur Glasspatel und Platin- oder Holznadeln verwendet werden. Nach Befreiung der Schnitte vom Paraffin kommen dieselben abermals für ungefähr 40 Minuten in die erstgenannte Schwefelammonlösung, werden dann für ganz kurze Zeit mit Wasser behandelt und in Glyzerin eingeschlossen. In solchen Präparaten zeigen die Eisenkörnchen dann die charakteristische dunkle Färbung. Um sich aber über die Lage und Beziehung dieser Körnchen zum Gewebe, in welches sie eingelagert

erscheinen, zu orientieren, ist es erforderlich, auch Gegenfärbungen zu machen. Diese gestattet aber nur die Berlinerblaureaktion. Dieselbe zu erzielen, werden die Schnitte für eine halbe Stunde in eine Lösung folgender Zusammensetzung gebracht: Kal. ferrocyan. 1·50, Acid. hydrochlor. dil. 0·5, Aq. dest. 100·0; diese Lösung muß frisch bereitet sein, nur dann erfüllt sie die Bedingungen für ihre Verwendbarkeit, sie ist lichtgelb gefärbt, völlig klar, ohne Spur einer Trübung oder eines Bodensatzes. Nach Ablauf der halben Stunde werden die Schnitte vorsichtig in Wasser ausgewaschen und nachher am besten mit eisenfreiem Alaunkarmin nachgefärbt; auch kurzer Aufenthalt in Pikrinsäurelösung eignet sich hierzu; hierauf Alkohol, Xylol, Einschließen in Damarlack.

Dieser Gang der Untersuchung hebt die Eisenkörnchen prächtig hervor, beeinträchtigt aber immerhin etwas die Deutlichkeit des histologischen Bildes; allerdings leiden bloß die bindegewebigen Elemente wesentlich, die durch das verwendete Schwefelammonium stark zur Quellung gebracht werden, dagegen ist das Zottenepithel stets gut erhalten, ja es lassen sich stellenweise noch die Bürstenbesätze erkennen; die Beziehungen der Lage der Eisenkörnchen zur Umgebung, worauf es ja hier in erster Linie ankommt, sind völlig ungestört. Darin liegt eben der Vorteil der Hallschen Methode (vgl. die Originalarbeit in Du Bois-Reymonds Archiv, 1896), schon bei der Härtung der Gewebsstücke durch Verwendung des Schwefelammoniums in der Fixierungsflüssigkeit das im Gewebe enthaltene Eisen sofort in unlösliches Schwefeleisen zu verwandeln und dadurch einem Diffundieren in die Umgebung vorzubeugen.

Die auf die genannte Weise gewonnenen Präparate zeigen nun auf Übersichtsbildern unter schwachen Vergrößerungen das reichliche Vorhandensein der spezifisch gefärbten Eisenpartikelchen. Zur Illustration dieser Verhältnisse dienen die zugehörigen Figuren auf Tafel II. Wir haben eine Plazenta aus dem Ende des zweiten Lunarmonates vor uns und sehen an den Zotten die saturiert blau gefärbten, streifenartigen Zonen an der Grenze von Epithelmantel und Zottenstroma. Weiterhin lehrt die Abbildung, wie besonders intensiv die Eisenreaktion an den Syncytialsprossen ausfällt, den des öfteren angeführten knospenartigen Trieben und Appositionen des epithelialen Zottenüberzuges und der Umkleidung der Membrana chorii. Auch diese letztere weist streckenweise der Oberfläche parallel gestellte Körnchenreihen auf, die für die Reaktion empfänglich sind. Von außerordentlicher Bedeutung ist es auch, daß man auf derartigen Übersichtsbildern ein gewisses Individualisieren der einzelnen Zotten in bezug auf die Eisenaufnahme zur Evidenz

veranschaulichen kann. Während bei der Aufnahme von Fetten durch das Chorionepithel — ein Vorgang, mit welchem die Eisenaufnahme, in gleichem Sinne wie bei den analogen Erscheinungen am Darmepithel, vielfache Übereinstimmung zeigt — nur relativ geringfügige Differenzen in der Menge und der Beschaffenheit der angehäuften Partikelchen kenntlich sind, tritt uns in den Bildern, welche die Eisenaufnahme vergegenwärtigen, eine weitgehende Mannigfaltigkeit bezüglich der Menge der nachweisbar aufgenommenen Eisenverbindungen entgegen. Neben einer Zotte, die eine massige Anhäufung der blauen Körnchen zeigt, lagert eine andere, in welcher wir mit schwacher Vergrößerung kaum ein blaues Pünktchen entdecken können, und wo erst mit Hilfe der Immersionslinse ein zarter Körnchensaum an der Grenze von Epithel und Stroma sichtbar wird. Im allgemeinen ist aber auch bei minder starken Vergrößerungen ein klarer Einblick in die hier obwaltenden Verhältnisse zu gewinnen. So präsentieren sich uns Bilder, wie sie auf Tafel II, Fig. 4 gezeichnet sind. Das Gemeinsame an diesen Bildern ist der dichte Saum von Eisenkörnchen in den Basalteilen der Epithelien, also knapp über der Stelle, wo sich dieselben in die Membrana limitans einsenken. Dieser Saum ist an einzelnen Zotten ein kontinuierlicher; also ein im ganzen Bereich der Zotte in ununterbrochener Folge an der charakteristischen Stelle liegendes Aggregat zarter und gröberer Körnchen und Schollen, welche die Berlinerblaureaktion geben. Zu dieser Körnchenreihe ziehen ungefähr von der Mitte der Höhe des Epithels angefangen feine und feinste blaue Pünktchen hin. An anderen Zotten aber wieder ist dieser Körnchensaum auf größere oder kleinere Strecken hin unterbrochen, oder überhaupt nur in ganz geringer Ausdehnung vorhanden (Fig. 5). Wir werden wohl nicht fehl gehen, hierin eine gewisse Autonomie der einzelnen Zotten, beziehungsweise Zottenabschnitte hinsichtlich der Eisenaufnahme zu erblicken, insbesondere wenn wir noch die enorme Anhäufung von Eisenkörnchen in den syncytialen Sprossen berücksichtigen. Bezüglich der letzteren sei noch hervorgehoben, daß die dichte Ansammlung aufgenommener Eisenpartikelchen nur dann wahrgenommen wird, wenn die Sprosse bereits eine gewisse Ausdehnung erreicht hat; im Beginne, wo sich dieselbe als leicht konvexe, buckelartige Vorwölbung über das Niveau des Epithels präsentiert, ist von der genannten mikrochemischen Reaktion nichts zu sehen. Wir werden weiterhin auch bei der Aufnahme von Fetten durch die Chorionzotte sehen, daß eben die Syncytialsprossen auch dort wieder der Sitz lebhafter Resorptionsvorgänge sind.

Verfolgt man nun den Weg weiter, welchen die Eisenkörnchen gegen die Mitte der Chorionzotte nehmen, so finden wir dieselben in kontinuierlicher Reihenfolge, von dem dichten Netze an der Epithel-Bindegewebsgrenze angefangen, entlang den Bindegewebszügen, die von der Membrana limitans gegen das Zotteninnere führen; wir machen dabei die Beobachtung, daß auf diesem Wege die blauen Pünktchen immer feiner und zarter werden in dem Grade, als wir uns den fötalen Blutgefäßen nähern. Nach dem früher über die Dignität der mikroskopischen Eisenreaktion Gesagten sind wir genötigt anzunehmen, daß das Eisen dann eben bereits wieder in feste organische Bindungen übergeführt worden sei; unser chemisches Agens verrät uns nur die Gegenwart locker gebundenen Eisens, und die wichtige Eigenschaft dieser lockeren chemischen Bindung ist es eben, daß das Eisen aus ihr abgespalten werden kann, ohne daß damit die Gewebe, in denen es sich befindet, zerstört werden.

Auf Tafel II, Fig. 6 sehen wir ferner einige Zotten einer Plazenta, die zu einem Fötus von 10 *cm* gehört. Die Anordnung und Dichtigkeit der blauen Netze ist so ziemlich die gleiche wie im vorhergehenden Falle.

Untersucht man nun aber Plazenten aus der zweiten Hälfte der Schwangerschaft, so erhält man wesentlich andere Bilder, deren Charakteristikon es ist, daß die Eisenreaktion als außerordentlich geringfügig bezeichnet werden muß. Man durchmustert ein ganzes Gesichtsfeld und wieder eines, ohne auch nur ein einzelnes blaues Körnchen zu entdecken. Endlich erblickt man den Durchschnitt einer kleinen Zotte mit dem typischen blauen Ringelchen unter dem Epithel und findet die Anordnung und weitere Verteilung der Eisenkörnchen in genau der analogen Weise, wie sie von den Bildern der jungen Zotten her bekannt ist. Im mütterlichen Dezidualgewebe färbt sich gelegentlich ein älterer Blutungsherd diffus blau, oder man sieht blaue Schollen in demselben.

Überblicken wir die erhobenen Befunde und vergleichen dieselben mit denen, die beim Studium der eisenresorbierenden Darmzotte von verschiedenen Autoren erhoben wurden (vgl. Quincke und Hochhaus, M. B. Schmidt, Hall, Bunge, Höber), so stoßen wir auf frappante Analogien. Hier wie dort ein dichter Saum von Eisenkörnchen an der Grenze von Epithel und Stroma und weiterhin diese Körnchen in den ableitenden Bahnen. Auch ist es nicht zu verkennen, daß ebenso wie die Dünndarmzotte im Stadium der Fett- und Eisenresorption bei entsprechender mikrochemischer Behandlung ähnliche Bilder liefert, auch

hier bei unseren Objekten eine überraschende Verwandtschaft der Erscheinungen bei den Vorgängen der Eisen- und Fettresorption uns entgegentritt.

In welcher Art und Weise vollzieht sich nun die Aufnahme der Eisenverbindungen? In das Walten der komplizierten vitalen Vorgänge, welche sich hier abspielen, bekommen wir durch ein Zusammenhalten von histologischen Bildern mit elektiver Eosinfärbung und solchen mit Eisenreaktion einen gewissen Einblick. Im Vordergrund steht die Tatsache der Hämoglobinaufnahme von Seiten des Chorionektoderms, kenntlich an dem markanten Farbenton desselben bei spezifischer Eosintinktion (Bonnet). Für die Kenntnis des weiteren Schicksals des Hämoglobins bringt uns das Studium der Eisenpräparate einige Aufschlüsse. Zum Verständnisse derselben rufen wir uns in Erinnerung, daß in den Präparaten das Eisen nur nach gewissen chemischen Umlagerungen, die wir künstlich bei der Herstellung der Objekte mit der Absicht herbeiführen, um dem gewünschten Zwecke nahezukommen, dem Auge des Beobachters zugänglich ist, daß es eben Ionen-Eisen ist, welches die obgenannten mikrochemischen Reaktionen positiv beantwortet, gleichgültig, aus welchem Eisensalze, das ursprünglich hier an Ort und Stelle lag, es durch das Schwefelammonium abgespalten wurde. Anderseits aber haben wir die Gewähr hierfür, daß das Eisenkörnchen in dem histologischen Präparate auch tatsächlich noch während des Lebens der Zotte im Momente der Fixierung derselben an Ort und Stelle zur Ausfällung kam, indem durch die gleichzeitige Verwendung des Alkohols zur Gewebshärtung die Zelle im Stadium der Eisenaufnahme »überrascht« wurde (Gaule), und im selben Augenblicke aus der löslichen Eisenverbindung, welche die Zelle beherbergte, das Eisen durch Verwendung des Reagens als unlösliches Schwefeleisen niedergeschlagen ward, als das Protoplasma zur Gerinnung und Härtung kam. Durch diesen Vorgang der »lebenswarmen Fixierung« sind wir nachträgliche Imbibitionen und Diffusionen mit Bestimmtheit auszuschließen imstande. Zunächst tritt also das Eisen in der Form, wie es im Hämoglobin angetroffen wird, ins Syncytium über. Es ist also in fester organischer Bindung, wie es unter dem Bilde einer echten Resorption durch Stäbchensaum und oberflächliche Epithellage hindurch ins Protoplasma dieses Zellenlagers eindringt; aber schon hier in den mittleren Abschnitten desselben ändert sich das Bild, indem feine blaue Pünktchen sichtbar werden, die ohne bestimmte Gesetzmäßigkeit oder aber in Reihen geordnet, mit ihrer Längsrichtung parallel zur Oberfläche, auftreten, welche dann gegen die Tiefe zu als massige

Anhäufung von Partikelchen, vornehmlich an der Grenze von Epithel und Stroma sichtbar sind. Hier ist also die Bindung des Eisens an die Komponente — aller Wahrscheinlichkeit nach wohl eine Albuminatverbindung oder Bindung an ein Eiweißspaltungsprodukt — eine lockere geworden, denn nur aus dieser ist das Schwefelammonium ionisiertes Eisen abzuspalten imstande; doch über die näheren chemischen Eigenschaften derselben bleiben wir im Unklaren. Die Körnchen, die wir dann entlang den Bindegewebszügen des Stromas antreffen, haben dort, wo sie an die Aggregate an der Membrana limitans stoßen, dasselbe Aussehen wie diese selbst. In dem Maße aber, als wir uns den zentraleren Partien der Zotte nähern, werden die einzelnen Partikelchen zarter, sie liegen in größeren Zwischenräumen und können schließlich nur mit stärksten Vergrößerungen gesehen werden; allmählich blassen auch diese ab, und wenn wir an die fötalen Gefäße gelangen, so sind schon eine Strecke vorher die Bindegewebszüge wieder völlig körnchenfrei geworden. Hier muß also wieder die Eisen-Eiweißverbindung eine allmählich festere und schließlich derartige geworden sein, daß sie sich unseren üblichen Methoden für Eisennachweis entzieht. Wir sind daher auch nicht in der Lage, des genaueren zu präzisieren, ob oder wieviel von den aufgenommenen Eisenverbindungen in die Saftspalten übergeht, oder ob alles aufgenommene Eisen sofort den fötalen Blutgefäßen übermittelt wird. Wohin letztere das resorbierte Eisenmaterial transportieren und wie dasselbe für den Haushalt des fötalen Organismus verwertet wird, soll in Kürze erörtert werden. Daß das Eisen in erster Richtung und vornehmlich der Hämoglobinbildung dient, ist wohl von vornherein klar; die Kette der Vorgänge allerdings, die bis zu dessen Synthese führen, ist einer Erforschung bezüglich der Einzelheiten in der großen Serie der zugehörigen Prozesse bisher nicht zugänglich gewesen. Was man durch mikrochemische Studien an der Zotte ergründet, beweist, daß in derselben zunächst Spaltungsvorgänge ablaufen, welche die aus dem maternen Organismus stammenden Eisenverbindungen umlagern, daß sich dann im Anschlusse daran wieder Synthesen vollziehen, eine Summe komplizierter, durch die Lebenstätigkeit der Gewebe bedingter Vorgänge. An der Bildung des Hämoglobins können nun verschiedene Organe, denen die resorbierten und synthetisch gebildeten Eisenverbindungen zugeführt werden, beteiligt sein; nach der Ansicht verschiedener Autoren (vor allem Saxer) sind vielfache Organe, die dem embryonalen Mesoderm entstammen, als Bildungsstätten von Hämoglobin und roten Blutzellen zu betrachten, es sind Organe, wo der Blutstrom verlangsamt wird und sich »Brutstätten

der Erythrocyten« entwickeln, so vor allem außer der Leber verschiedene Bindegewebslager an der Zwerchfellskuppe, unter dem Endokard der Vorhöfe, in der Region der Urniere etc.; damit ist auch die Vorstellung von den hämatopoetischen Organen in der Fötalperiode eine wesentlich andere geworden, die Frage aber nach der Verarbeitung des Hämoglobins zum Aufbau der roten Blutkörperchen in den Details noch immer unklar geblieben. Als Stammform nimmt man eine farblose, lymphoide Zelle an, die weiterhin durch Hämoglobinaufnahme und Umformung zum roten Blutkörperchen wird. Bildet sich beim Hühnchen das Hämatogen des Dotters zum Hämoglobin um, so führt auch beim Säuger das Hämoglobin der Erythrocyten seine Genese zurück auf ursprünglich lockere Verbindungen.

Außer dem Eisen, welches sofort der Hämoglobinbildung dient, beziehungsweise auch sonst als »Organeisen« zum Aufbau der Gewebe herangezogen wird, begegnen wir im fötalen Organismus demselben auch in Gestalt des »Reserve- oder Vorrateisens« (Quincke). So besitzt auch im erwachsenen Organismus die Leber ein gewisses Depot von organischen Eisenverbindungen, ebenso die Milz und das Knochenmark; dieselben werden als Reservematerial für die unausgesetzt tätige Hämoglobinbildung angesehen (Kunkel). Im fötalen Organismus begegnen wir nun einer derartigen zeitweiligen Deponierung und Speicherung in weit höherem Maße. Es waren zunächst die Untersuchungen von Bunge, welche diese Tatsachen beleuchteten; nach diesem Autor ist die Menge des durch quantitative Methoden in der fötalen Leber nachweisbaren Eisens bei weitem erheblicher als beim Erwachsenen. Bunge deutete auch diese Erscheinung im teleologischen Sinne und nahm den großen Eisenvorrat, welchen der Neugeborene mit zur Welt bringt, als kompensierend für die minimalen Eisenmengen an, welche die Milch, die ausschließliche Säuglingsnahrung, enthält. Eingehend beschäftigten sich mit dieser Frage Fr. Krüger und M. Schmey. Nach Krüger läßt sich eine gewisse Wellenbewegung hinsichtlich des Eisengehaltes der Leberzellen während der Schwangerschaft konstatieren, »die fötalen Leberzellen bringen einen Reichtum an Eisen mit auf die Welt, um ihn dann innerhalb einer gewissen Zeit zu einem noch näher zu untersuchenden Zwecke anderweitig abzugeben«; nach Schmey ist der Eisengehalt der fötalen Leber sieben- bis zehnmal so groß als der erwachsener Tiere, »der Säugling bekommt bei der Geburt einen großen Eisenvorrat für das Wachstum seiner Gewebe mit«.

Gehen wir nun zu den Quellen für die Eisenaufnahme über, so dient uns zunächst zur Orientierung, daß wir im mikroskopischen

Bilde die reichliche Resorption von Eisen an den Zotten sahen, die frei im mütterlichen Blute flottieren; die Zotten, welche sich mit ihren Ektodermwucherungen im mütterlichen Gewebe verankern, gaben negative Bilder. Da sind wir denn genötigt, die Quelle des aufgenommenen Eisens im Blute selbst zu suchen. Die Mengen des Eisens im Blutplasma nun sind derart geringfügige, daß dieselben für unsere Untersuchungen wohl kaum in Betracht kommen und ruhig übergangen werden können. Bezeichnend für die verschwindend geringe Quantität von Eisen in der Blutflüssigkeit ist der Satz in Hammarstens Lehrbuch der physiologischen Chemie (5. Auflage, 1904): »Im Serum glaubt man auch Spuren von Eisen, Mangan etc. gefunden zu haben.« Das Eisen kommt vielmehr fast ausschließlich in den Formelementen, in erster Linie in den Erythrocyten, vor. Diese Tatsache an sich führt unseren Gedankengang hinüber zu jenem Faktor, der mit der Eisenresorption durch das Chorionepithel in innigstem Zusammenhang und in kausalem Konnex steht, nämlich einer vorangehenden Schädigung der mütterlichen Erythrocyten, welche nun das Hämoglobin aus ihrem Zellkörper austreten lassen. Nach Fr. Weidenreich stellen die roten Blutkörperchen nichts anderes dar als Tropfen einer, in der Hauptsache Hämoglobin enthaltenden Eiweißlösung (Endosoma), die von einer morphologisch und physikalisch verschiedenen dünnen Oberflächenschicht (Membran) eingehüllt sind. Für das Zellenleben des Blutes fügte dann Eug. Albrecht wesentlich neue Momente zu den bisherigen Anschauungen. Nach diesem Autor sind es insbesondere fettartige, »lipoide« Substanzen, die in der Hüllschicht der roten Blutkörperchen vertreten sind; dieselben schützen den Inhalt des Erythrocyten gegen die Einwirkung des Plasmas, erleichtern aber anderseits den osmotischen Austausch von Gasen und Flüssigkeiten. Eine Läsion des roten Blutkörperchens mit nachfolgendem Austritte der Hämoglobinlösung erfolgt aber sofort, wenn durch Verseifung oder ähnliche Vorgänge eine Auflösung dieser Hüllschicht zustande kommt, ein Phänomen, das unter dem Namen der Hämolyse bekannt und vielfach studiert ist; das nach Vollendung dieses Vorganges restierende Gerüste des Erythrocyten ist schließlich nur als »Schatten« kenntlich. Diese Erklärung von der Bedeutung der »lipoiden« Stoffe in der Hüllmembran des roten Blutkörperchens befindet sich in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Arbeiten von H. Meyer und Overton, wonach das Eindringen einer ganzen Reihe fremder Substanzen in Zellen ganz besonders davon abhängig erscheint, ob diese Stoffe in Fett oder fettähnlichen Körpern löslich sind. Die Bedingungen zum Zustandekommen

derartiger hämolytischer Prozesse können nun aber mannigfaltige sein, auf osmotischen Störungen beruhen oder durch chemische Agentien hervorgerufen erscheinen, oder an zelluläre Kräfte gebunden sein im Sinne der Produktion von Kolloiden mit fermentativen Wirkungen (vgl. Köppe, Über Hämolyse).

Es wäre verfrüht, für unseren konkreten Fall entscheiden zu wollen, ob es chemische Veränderungen in der fettartigen Hüllschicht der maternen roten Blutkörperchen sind, auf welchen die Schädigung derselben beruht, oder ob dieselbe vielmehr durch spezifische Zelleistung seitens des Chorionektoderms im Sinne der Produktion eines bestimmten Cytotoxins, eines Erythrolysins, hervorgerufen wird, dessen Bindung an das materne rote Blutkörperchen der Wirkung eines hämolytischen Immunkörpers gleichkommt. Daß aber eine derartige Schädigung an den Erythrocyten statthat, läßt sich auf verschiedene Art mit Sicherheit nachweisen. Bonnet verwendet hierzu elektive Färbungen der histologischen Objekte mit Eosin und Rubin und fand auf der Oberfläche der Chorionzotte »neben vollkommen und tadellos erhaltenen roten Blutkörperchen auch alle Stadien der Rückbildung, Verklumpung und Auflösung, die also schon intra vitam vorhanden waren, genau so wie man sie auch in der tierischen Plazentation antrifft«. Gleiche Befunde erhoben verschiedene Autoren, Kworostansky u. A.

Nach Veit soll bei bestimmter Anordnung des biologischen Experimentes eine Auflösung roter Blutkörperchen durch Plazentarextrakte in vitro kenntlich sein. Danach würden rote Blutkörperchen und Chorionepithelien aufeinander antigen einwirken; durch endogene Hämolysine würden rote Blutkörper im Sinne einer spezifischen Bindung an die Chorionepithelien verankert und fernerhin gelöst werden. Dieser Vorgang würde bei der Graviden eine Hämoglobinämie und vermehrte Eisenausscheidung durch den Harn zur Folge haben.

Für meine Untersuchungen kam, außer der elektiven Eosinfärbung in Schnitten, eine in Satas Laboratorium von Fukuhara ausgearbeitete Methode zur Verwertung. Nach den Angaben dieses Autors bekommt man nämlich beim Studium der Erythrolyse bestimmte morphologische Veränderungen, sowie spezifische tinktorielle Besonderheiten an den geschädigten roten Blutzellen durch Verwendung von Kristallviolett oder Neutralrot als Zusatz zum frischen Objekte zu Gesichte. Ich machte nun von dieser Methode in der Weise Gebrauch, daß ich zu den in Kochsalzlösung zerzupften Chorionzotten von zwei frischen, den graviden exstipierten Uteris entnommenen, zweimonatlichen Pla-

zenten eine Lösung von Neutralrot in Kochsalzlösung tropfenweise zusetzte. Schon nach ganz kurzer Zeit war man imstande, in einzelnen, roten mütterlichen Blutkörperchen an der Zottenoberfläche das Auftreten der charakteristischen roten Pünktchen mit voller Deutlichkeit zu beobachten, eine Erscheinung, die an normalen Blutkörperchen niemals eintritt.

Die Hauptmenge des zur Resorption kommenden Eisens entstammt also nach den vorangehenden Ausführungen den geschädigten roten Blutzellen im intervillösen Raume; nur ein geringer Bruchteil des Eisens nimmt seinen Ursprung aus anderen Quellen. Wie wir im dritten Abschnitte sehen werden, gehören Blutextravasationen in mütterliches Schleimhautgewebe sowie in die Drüsenräume im Beginne der Gravidität zu den regelmäßig auftretenden Erscheinungen, in gewissem Sinne bestimmten Vorgängen bei tierischer Plazentation analog. Diese Extravasate in mütterliches Gewebe geben, wie ich an einer Reihe von Präparaten sehe, positive Eisenreaktion, womit eine Hämosiderinbildung erwiesen ist. Wo Chorionzotten in derartige Extravasate eintauchen, sah Bonnet (l. c.) die Deckschicht und ihre Proliferationsknoten bei Eosinfärbung lebhaft rot gefärbt; bei Anstellung der Berlinerblaureaktion wieder kann man in den Zotten stellenweise die charakteristischen blauen Körnerreihen beobachten.

Zum Schlusse dieses Abschnittes erübrigt es noch, auf eine Arbeit von Tirmann und Lipski hinzuweisen, welche die Erforschung des Eisenüberganges von Mutter auf Kind ergründen sollte. Die Autoren fanden an schwangeren Uteris von Hunden und Ratten stark erweiterte Lymphgefäße zwischen der Muskelschicht und Schleimhaut des Uterus, mit eisenbeladenen Leukocyten überfüllt. An einzelnen Stellen sahen sie »an der Anheftungsstelle der Plazenta an die Uteruswand in dem uterinen Gewebe eisenbeladene Leukocyten, welche vielleicht im Begriffe sind, in die dicht angrenzenden und deutlich hervortretenden plazentaren Lymphwege hinüberzutreten«. Auch an den Chorionzotten der reifen menschlichen Plazenta fanden die Autoren gelegentlich positive Eisenreaktion, und sie lassen es unentschieden, »ob die eisenbeladenen Leukocyten aus dem mütterlichen Kreislauf in den kindlichen übergehen, oder ob nur ein Aneinanderlagern der eisenbeladenen mütterlichen und der eisenhungerigen kindlichen Leukocyten an der Grenzscheide zwischen mütterlichem und kindlichem Kreislauf stattfindet, wobei das Eisen von den beladenen auf die leeren Leukocyten übergeht«. Gegenüber dieser Auffassung ist es von prinzipieller Wichtigkeit, hervorzuheben, daß ein Überwandern von zelligen Blutelementen vom mütter-

lichen zum kindlichen Kreislauf mit voller Bestimmtheit auszuschließen ist, daß fernerhin eine Eisenresorption an den Chorionzotten der menschlichen Plazenta nachzuweisen ist schon zu einer Zeitperiode, wo weiße Elemente im fötalen Blute überhaupt noch nicht erscheinen, und daß gerade die Eisenresorption in der ersten Hälfte der Schwangerschaft am intensivsten ist, wo eben leukocytäre Elemente erst spät und vereinzelt im kindlichen Organismus auftreten.

Die für die Aufnahme des Hämoglobins aus den maternen roten Blutkörperchen in Betracht kommenden Elemente sind gemäß den vorangehenden Ausführungen vielmehr die Zellen des Chorionektoderms. Diese Tatsachen bezüglich Zelltätigkeit stehen heute auch nicht mehr vereinzelt da. Eine analoge Funktion in der tierischen Plazentation können beispielsweise nach Sobotta (l. c.) und Duval auch die parietalen Zellen des Dotterentoderms sowie die viszeralen Dotterentodermzellen (Plazentation der Maus) besitzen, und ähnliches hat Selenka von Affenkeimblasen beschrieben.

Literatur:

Bonnet, Über Embryotrophe. Deutsche medizinische Wochenschrift, 1899, Nr. 45, und Anatomische Hefte, Bd. IX.

Strahl, Der grüne Saum der Hundeplazenta. Archiv für Anatomie und Entwicklungsgeschichte. 1889.

Kolster, Die Embryotrophe plazentarer Säuger. Anatomische Hefte. Bd. LIX, LXIV, LXV und LXVIII.

Heinricius, Archiv für mikroskopische Anatomie. 1891.

Lieberkühn, Archiv für Anatomie und Physiologie. 1889.

Strahl, Anatomischer Anzeiger. 1896, Nr. 23, und 1890.

Sobotta, Archiv für mikroskopische Anatomie. Bd. LXI, Heft 2.

Quincke und Hochhaus, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmokologie. Bd. XXXVII.

Gaule, Die Resorption des Eisens. Deutsche medizinische Wochenschrift. 1896, Nr. 19.

Hall, Über das Verhalten des Eisens im tierischen Organismus. Archiv für Anatomie und Physiologie. 1896.

M. B. Schmidt, Über die Verwandtschaft des hämatogenen und autochthonen Pigmentes. Virchows Archiv. Bd. CXV.

Quincke, Beitrag zur Lehre vom Ikterus. Virchows Archiv. Bd. XCV.

Höber, Über die Resorption im Darm. Pflügers Archiv. 1894.

Bonnet, Über Syncytien, Plasmodien etc. Monatsschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie. Juli 1903.

Saxer, Über die Abstammung der roten und weißen Blutkörperchen von primären Wanderzellen. Anatomische Hefte. Heft 19.

Quincke, Über Eisentherapie. Verhandlungen des XIII. Kongresses für innere Medizin.

Kunkel, Blutbildung aus anorganischem Eisen. Pflügers Archiv, Bd. LXI, und Virchows Archiv, Bd. LXXXI.

Bunge, Über die Aufnahme des Eisens im tierischen Organismus. Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. XVII.

Krüger, Über den Eisengehalt der Leber etc. Zeitschrift für Biologie. Bd. XXVII.

Schmey, Über den Eisengehalt der Tierkörper. Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. XXXIX.

Weidenreich, Das Schicksal der roten Blutkörperchen. Anatomischer Anzeiger. 1903.

Albrecht, Über die Bedeutung myelinogener Substanzen. Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft. 1903.

Meyer und Overton, Vierteljahrsschrift der Naturforschergesellschaft in Zürich. 1899.

Köppe, Über Hämolyse. Kongreß für innere Medizin. Leipzig 1904, und Pflügers Archiv, 1903.

Kworostansky, Über Anatomie der Plazenta. Archiv für Gynäkologie. Bd. LXX.

Veit und Scholten, Über Syncytiolyse und Hämolyse. Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie. 1903, Bd. XLIX.

Tirmann, Der Übergang des Eisens zum Kinde. Görbersdorfer Veröffentlichungen von Kobert. 1898.

Selenka, Sitzungsberichte der pathologisch-physiologischen Klasse der königlich bayrischen Akademie der Wissenschaften. 1901.

Eiweißresorption.

Haben wir bei den Untersuchungen über die Aufnahme von Eisen durch die menschliche Plazenta einige Kenntnisse über den Gang der Stoffwandlungen im Bereiche des Zottenkörpers gewonnen, die als Spaltungen und Synthesen angesehen werden mußten, und haben wir uns darüber Klarheit verschafft, daß es sich bei der Aufnahme von Nährstoffen beziehungsweise von Körpern, die zum Aufbau des Embryonalleibes dienen, um komplizierte Vorgänge handelt, welche vorzugsweise durch die vitale Tätigkeit der Chorionepithelien veranlaßt werden und welche weiterhin dann im Zottenkörper ihre Fortsetzung und ihren Abschluß finden, so lenkt sich nun unsere Aufmerksamkeit dem Schicksal der Eiweißkörper zu, welche die Plazenta passieren. Da wir nun über verläßliche mikrochemische Reaktionen nicht verfügen, die für eine metabolische Wandlung von Eiweißkörpern im Gewebe charakteristisch sind, so greift unsere Untersuchungsrichtung hier zu jenen Methoden, deren sich die physiologische Chemie bei der Beantwortung der Fragen der Eiweißassimilation im Verdauungstrakte bedient; und dies nach dem vorhergehenden schon aus dem Grunde, da sich die Eisenaufnahme vermöge des vitalen Getriebes in den Gebilden der Chorionzotte unter dem Bilde einer echten Resorption gezeigt hatte, die vielfach an Verdauungsphänomene erinnerte.

Die Fragestellung lautete mithin: Geht Eiweiß unverändert, also in genuinem Zustand von der Mutter zum Kinde über? Oder finden Umlagerungen im Eiweißmolekül während des Passierens der Plazenta statt, Veränderungen, um assimilierbar zu werden? Und wenn sich derartige Vorgänge abspielen, betreffen dieselben die Gesamtmenge der aufgenommenen Eiweißstoffe oder nur einen bestimmten Bruchteil derselben? Und haben wir schließlich einen Maßstab zur Beurteilung der Größenverhältnisse der unverändert passierenden Eiweißmengen und derer, die vorher einer Spaltung unterliegen?

Die Tatsache als solche, daß die gleichen Fragen auch bezüglich der Vorgänge in der Darmwand noch nicht endgültig gelöst sind, daß

die verschiedenen Etappen und Phasen der Eiweißresorption trotz eifrigster Forschung noch Gegenstand reger Diskussion sind, wirft ein Streiflicht auf die Schwierigkeiten, welche sich der Bearbeitung dieses Themas entgegenstellen. Für meine Untersuchungen war zunächst der Gedanke maßgebend, im Gewebe der Chorionzotte eventuell auftretende Spaltungsprodukte der Eiweißkörper kennen zu lernen. Ließen sich dann weiterhin diese Spaltungsprodukte weder im mütterlichen noch im fötalen Blute nachweisen, dann war der Schluß gerechtfertigt, daß dieselben durch den selbsttätigen Chemismus der Zotte entstanden seien, ihr Auftreten an vitale Vorgänge im Bereiche der Zotte geknüpft sein müsse. Als unumgängliche erste Forderung mußte daher bei diesen Untersuchungen gefordert werden, daß das Ausgangsmaterial einwandfrei, also völlig unverändert gewonnen werde, daß also Vorgänge der Autolyse mit Bestimmtheit auszuschließen seien; es war somit eine der wichtigsten Voraussetzungen, die Plazenten unmittelbar nach der Gewinnung in entsprechender Weise zu verarbeiten.

Die Bestrebungen richteten sich in erster Linie auf den Nachweis von Albumosen im Plazentargewebe. Wir wissen, daß bei der Spaltung der Eiweißkörper durch beliebige Eingriffe dieselben zunächst in Bruchstücke zerfallen, die selbst noch Eiweißkörper sind und somit deren chemische Reaktionen geben, Bruchstücke, die nicht als einheitliche Körper aufzufassen sind und unter dem Namen der Albumosen oder Proteosen (Chittenden) zusammengefaßt werden. Zum Nachweise derselben bediente ich mich zunächst des Verfahrens von Devoto. Dasselbe beruht bekanntlich darauf, daß das koagulable Eiweiß beim Erhitzen in einer gesättigten Ammonsulfatlösung völlig unlöslich wird, ein Albumoseniederschlag sich aber im Wasser wieder löst. Es wurden also die in Stücken geschnittenen frischen Plazenten in siedendes Wasser unter Salzzusatz gebracht, kurze Zeit aufgekocht und nun ein Filtrat gewonnen, welches weiter verarbeitet werden sollte. Zu diesem Zwecke wurden zirka 100 cm^3 des Filtrates mit 80 *g* Ammonsulfat versetzt, um einen Überschuß des letzteren zu erzielen, und erwärmt. Zeigte sich nun die Reaktion der Flüssigkeit neutral oder schwach sauer, so wurde sie im Papinschen Topfe durch eine Stunde gekocht. Nachdem nun das Gemenge nach Ablauf von 24 Stunden filtriert und der Rückstand auf dem Filter mehrmals mit gesättigter Ammonsulfatlösung gewaschen worden war, wurde der letztere durch mehrmaliges Aufgießen von heißem Wasser, jedesmal in der Menge eines Viertels einer Eprouvette, in Lösung gebracht. In die derartig gewonnenen, einzeln aufgefangenen Waschwässer wurde Kalilauge im

Überschusse gebracht, wobei sich in den einzelnen Filtraten eine verschieden große Menge von schwefelsaurem Kali abscheidet unter Entwicklung von Ammoniak. Am folgenden Tage wurde tropfenweise eine verdünnte Kupfersulfatlösung zugesetzt und dabei regelmäßig mindestens in einer, meistens aber in zwei aufeinanderfolgenden Filtratportionen eine deutliche Biuretreaktion erhalten.

Da aber gegen die beschriebene Methode von Halliburton und Colls der Einwand erhoben worden, durch das langandauernde Erhitzen könnten aus anderem Eiweiß Spuren von Albumosen möglicherweise entstanden sein, so wurde in der zweiten Reihe der Versuche, um sämtliche übrigen Eiweißkörper in dauernd unlöslichen Zustand überzuführen, absoluter Alkohol verwendet; die störenden Fermente mit Bestimmtheit gleichzeitig zu zerstören, wurde der Alkohol zur Siedehitze erwärmt. Das Verfahren gestaltete sich somit derart, daß die den verschiedenen Schwangerschaftsmonaten entstammenden Plazenten unmittelbar nach ihrer Gewinnung verkleinert in siedenden Alkohol gebracht und unter dem Alkohol drei Wochen belassen wurden. Mit dieser Methode konnte man erwarten, bei der nachträglichen Extraktion der Plazentarstücke mit Wasser nur die gefällten Albumosen wieder in Lösung zu bringen. Um aber völlig sicher zu gehen, wurde die Extraktionsflüssigkeit noch nach Hofmeisters Methode mit essigsaurem Natrium und Eisenchlorid versetzt, die sauer reagierende Flüssigkeit zum Sieden gebracht, vom Niederschlage abfiltriert und auf die Gegenwart von Albumosen geprüft. In einzelnen Fällen gaben diese Proben schon für sich die Biuretreaktion; wo dieselbe aber nicht als entscheidend angesehen werden konnte, erfolgte wieder die Aussalzung mit Ammoniumsulfat und weitere Verarbeitung im obig durchgeführten Sinne.

Auf diese Weise konnte in sämtlichen 16 Fällen mit voller Bestimmtheit die Gegenwart von Albumosen im Plazentargewebe nachgewiesen werden.

Gaben nun diese Befunde physiologisch wichtige Winke, so drängten sie zur weiteren Fragestellung: Findet ein weiterer stufenweiser Abbau der aus dem Eiweißmolekül hervorgegangenen Komplexe statt? Sollte diese Frage in bejahendem Sinne beantwortet werden, dann mußte im Plazentargewebe die Gegenwart von Amidosäuren nachzuweisen sein. Zu diesem Zwecke wurden die frischen Plazenten durch vier Wochen mit 95%igem Alkohol behandelt; nachher wurde der Alkohol abgegossen, filtriert, der Filterrückstand mit ammoniakalischem Alkohol gewaschen, die vereinigten Filtrate eingedampft, mit verdünntem Am-

moniak aufgenommen, mit Bleizucker gefällt, heiß filtriert; das gewonnene Filtrat wird mit Schwefelwasserstoff behandelt, mit Essigsäure schwach angesäuert, filtriert und nun auf ein geringes Quantum eingedampft. In dem erkalteten Rückstande mußten nun die Amidosäuren aufzufinden sein.

Nun ließen sich in den mikroskopischen Präparaten aus dem Rückstande der in genanntem Sinne verarbeiteten acht Plazenten niemals die charakteristischen Kristallformen des Tyrosins oder die Globoide des Leuzins nachweisen. Auch die Hoffmannsche Probe mit Millons Reagens versagte im Verdampfungsrückstande, womit die Gegenwart von Tyrosin mit Bestimmtheit auszuschließen war. Ebenso negativ verlief der Versuch des Nachweises der Amidosäuren mit kohlensaurem Kupfer zur Überführung in die entsprechende Kupferverbindung.

Von Interesse war auch das Versagen der Tryptophanreaktion in dem mit Essigsäure und Bromwasser versetzten frischen Plazentarextrakt. Nur bei tiefergehenden Spaltungen der Eiweißkörper, aber nicht bei peptischer Verdauung, tritt bekanntlich die die genannte Reaktion positiv beantwortende Skatolamino-Essigsäure oder Proteinochromogen auf (Nencki).

Im Anschluß an die Verarbeitung der Plazenten wurde das mütterliche und das fötale Blut der Untersuchung unterzogen. Das Ausgangsmaterial für ersteres lieferte die gesammelte Menge des retroplazentaren Blutergusses; fötales Blut wurde in der Weise gewonnen, daß unmittelbar nach Austritt der Frucht der Nabelstrang peripher abgeklemmt und durchschnitten, das aus dem zentralen Teil des Nabelstranges ausfließende Blut in einem bereitgehaltenen, mit absolutem Alkohol zur Hälfte gefüllten Kolben aufgefangen wurde. Dann wurde auf dem Wasserbade der Alkohol zum Sieden gebracht, das Alkohol-Blutgemenge durch mehrere Wochen aufbewahrt und in dem durch Filtrieren vom Alkohol möglichst befreiten geronnenen Blut nach Wasserextraktion in der früher beschriebenen Weise der Albumosennachweis angestrebt.

Die Resultate der Untersuchungen an mütterlichem und fötalem Blute waren in neun daraufhin geprüften Fällen durchwegs negativ.

Fassen wir somit die Ergebnisse zusammen, so vermissen wir sowohl im mütterlichen als im fötalen Blute die Albumosen, wir begegnen diesen Spaltungsprodukten regelmäßig im Plazentargewebe, können aber tiefere Spaltungsprodukte der Eiweißkörper, wie sie der tryptischen Verdauung eigentümlich sind, nicht nachweisen. Damit ist unserer Gedankenrichtung eine ganz bestimmte Perspektive eröffnet.

Im Vordergrunde des Interesses steht hier der positive, einwandfreie Nachweis von Albumosen im Plazentargewebe. Wir müssen an dieser Stelle daran erinnern, daß nach R. Neumeister im normalen Organismus Albumosen weder im Blut noch im Chylus oder in den Organen zu finden sind; nur die Darmwand macht hiervon eine Ausnahme. Auch bei meinen Kontrolluntersuchungen an den dem frisch getöteten Tiere entnommenen und in analoger Weise wie die Plazenta verarbeiteten Organen (Leber, Herz, Lunge, Niere) war ich niemals imstande, Albumosen zu finden. Sind also diese Spaltungsprodukte des Eiweißmoleküls in der Plazenta nachweisbar, so müssen sie durch bestimmte, noch näher zu untersuchende ursächliche Momente hier gebildet worden sein, und wenn die Plazenten einwandfrei gewonnen waren, vitalen Prozessen ihren Ursprung verdanken. Vielleicht entstammten die Albumosen aber dem Organeiweiß der Plazenta selbst und waren durch proteolytische Fermente daselbst aus den Eigenalbuminoiden entstanden? Wir werden weiterhin sehen, daß in der Plazenta tatsächlich derartige eiweißlösende Fermente vorkommen. Um diesen Einwand zu entkräften, ist es notwendig, auf die Untersuchungen von Matthes (Jena) hinzuweisen, wonach proteolytische Fermente nicht imstande sind, ungeschädigtes lebendiges Gewebe anzugreifen und die anologen Versuchsreihen von Claudio Fermi anzuführen, die zum Resultat führten: »Die proteolytischen Enzyme verhalten sich dem lebenden Protoplasma gegenüber inaktiv.« Nun wäre es ja immerhin denkbar gewesen, daß in unserem konkreten Falle bei der Plazenta die Zeit, die notwendig ist für die allmähliche Lösung der Plazenta vom Mutterboden und die Ausstoßung derselben nach ihrer Ausschaltung von der mütterlichen Zirkulation, hinreichend war für das Auftreten von Albumosen. Aber auch diese Überlegung wird hinfällig dadurch, daß auch Plazenten, die in ihrer ganzen Ausdehnung mit der Uteruswand verwachsen waren und, verschiedenen Schwangerschaftsmonaten entsprechend, manuell gelöst, somit erst von ihrer Verbindung mit dem mütterlichen Kreislauf getrennt und sofort in früher zitierter Weise verarbeitet wurden, regelmäßig die Anwesenheit von Albumosen erkennen ließen, ja gerade hier oft in besonders reichlichem Ausmaße. Sind wir dadurch genötigt, das Erscheinen der Albumosen im Plazentargebiete als Lebenserscheinung aufzufassen und die Ursache dieser chemischen Umsetzung in das Gewebe selbst zu verlegen, so sind wir anderseits die Frage, in welchem speziellen Gewebselement diese Umwandlung stattfindet, zu beantworten nur per analogiam in der Lage. Mit großer Wahrscheinlichkeit dürfte es dem-

nach die zellige Bekleidung der Chorionzotte sein, welche dieser Transformation vorsteht und gleichzeitig den Transport der gebildeten Produkte in zentripetaler — also matrifugaler — Richtung besorgt. Auf jeden Fall sind die Befunde der Spaltungsprodukte der Eiweißkörper ein bestimmter Hinweis darauf, daß wir den Stoffaustausch zwischen Mutter und Kind auf rein physikalischem Wege durch Osmose nicht zu erklären in der Lage sind, sondern, ebenso wie Bauer und Voit gemäß den Lehren Brückes auf Grund eigener Versuche die Resorption der Stoffe aus dem Darmrohre nicht ausschließlich, ja nicht einmal vornehmlich durch Diffusion und Osmose bewirkt annehmen mußten, stets auf Kräfte zurückzuführen uns genötigt sehen, die in das lebende Zottenepithel zu verlegen sein werden. Welcher Natur diese Kräfte sind, die einerseits die genannten Spaltungen durchführen, anderseits die physiologische Triebkraft zur Unterhaltung des Resorptionsstromes darstellen, bleibt uns zunächst völlig verschlossen. Ascoli gelang es, aus der »nach Tunlichkeit von Blut befreiten Plazenta ein proteolytisches Enzym zu gewinnen, welches am stärksten bei saurer Reaktion wirkt; dieses eiweißspaltende Ferment sei schon in ziemlich frühen Stadien in der Plazenta enthalten«. Seine Untersuchungen fanden Bestätigung durch Merletti (Ricerche e studii interno ai poteri selletivi del l'epitelio dei villi choriali sul potere proteolitico. Rassegna dei ostetr. a ginecologia. 1903). Ob nun tatsächlich die von den genannten Autoren gefundenen Fermente die Spaltung der Eiweißstoffe des Blutes beim Durchtritt durch die plazentare Scheidewand herbeiführen, oder ob dieselbe lediglich durch protoplasmatische Einflüsse bedingt ist, bleibt zunächst fraglich. Nach Neumeister beweist das Auffinden von Verdauungsfermenten in den Geweben nämlich noch keineswegs eine Mitwirkung von Enzymen bei der zellulären Verdauung der tierischen Organe; es werden eben stets Zymogene aus dem gesamten Verdauungstrakt resorbiert, gelangen durch die Pfortader in den Blutstrom und werden beim Passieren der Organe, abhängig von dem Verhalten der Zymogene gegen Salze, daselbst zerstört oder in fertige Enzyme umgeformt.

Die Spaltung selbst verfolgten wir bis zum Auftreten von Albumosen; Amidosäuren konnten in keinem Falle nachgewiesen werden. War damit aber bewiesen, daß tatsächlich keine gebildet wurden? Leuzin und Tyrosin hätten ja als diffusible Stoffe mit Leichtigkeit vom Blut fortgeschafft werden können. Dies ist aber im höchsten Grade unwahrscheinlich. Die Untersuchungen Friedländers haben ergeben, daß auch Albumosen und Peptone rasch diffundieren; da wäre es denn

recht sonderbar, daß diese Stoffe jedesmal, jene aber nie im Plazentargewebe sollten aufzufinden gewesen sein. Über die Geschwindigkeit, mit welcher diese Transformationen und die Überführung der gebildeten Produkte in den fötalen Kreislauf statthaben, sind wir wohl kaum in nennenswerter Weise orientiert. Die Tatsache aber, daß eben eine Spaltung des Eiweißmoleküls in mehrere große Komplexe stattfindet, lehrt, daß die Eiweißkörper beim Durchtritt durch die Plazenta ihrer Spezifität entkleidet, in indifferenter Weise abgebaut werden.

Betrifft aber diese Spaltung die sämtlichen passierenden Eiweißstoffe, oder findet auch ein Übergang von nativem Eiweiß von Mutter auf Kind statt? Diese Frage versuchte Ascoli durch das biologische Experiment, auf dem Prinzip der Präzipitinreaktion als Eiweißdifferenzierungsmittel beruhend, zu entscheiden. Seine Resultate lauten: »Nach Genuß von Eiereiweiß im mütterlichen Blute vorhandene Substanzen, welche durch die biologische Reaktion nachgewiesen werden können, gehen unter physiologischen Bedingungen nicht ins fötale Blut über. Spritzt man schwangeren Tieren große Mengen heterogener Eiweißkörper ins Unterhautzellgewebe, so sind diese dem Nachweise durch die biologische Reaktion im mütterlichen und oft im fötalen Serum zugänglich. Ist die Reaktion im mütterlichen Serum eine mäßige oder schwache, so fällt die Reaktion im Fötalserum negativ aus. Um eine hemmende Wirkung des fötalen Serums handelt es sich hierbei nicht; es ist vielmehr naheliegend, hierin eine besondere Funktion der Plazenta, vielleicht nach Art eines Verdauungsorganes zu erblicken.« Sind diese Untersuchungsergebnisse auch von ganz hervorragendem biologischem Interesse, so müssen wir uns eben vergegenwärtigen, daß allerdings die Präzipitinreaktion ein Urteil über die Herkunft der Eiweißkörper ermöglicht (Rostoski), daß aber bei der Präzipitinbildung nicht allein die Abstammung, sondern auch »die durch physikalisch-chemische Eingriffe erzeugte Zustandsphase der Eiweißkörper von Bedeutung ist« (Obermayer und Pick).

Bei diesem Anlasse möchte ich daher auf eine Reihe von experimentellen Untersuchungen zu sprechen kommen, die ich anstellte, um über den Übergang von kolloidalen Lösungen aus der mütterlichen in die kindliche Zirkulation Aufschluß zu erhalten. Bisher verwendete ich bei diesen Experimenten ausschließlich anorganische Kolloide. Ich führe diese Untersuchungen deshalb hier an, weil sich eine Summe von Berührungspunkten im physikalischen Verhalten von Eiweißkörpern und kolloiden Substanzen im allgemeinen konstatieren läßt: Sie dialysieren nicht, besitzen geringe elektrolytische Leitfähigkeit, bedingen

eine nur geringe Gefrierpunktserniedrigung, gerinnen bei Alkoholzusatz (offenbar durch Anhydridbildung), lassen sich durch Zusatz von Neutralsalzen aus Lösungen aussalzen (Folge des großen Molekulargewichtes). Und doch existiert keine Einigung der Anschauungen darüber, ob es sich bei den »kolloiden Lösungen« um echte Lösungen handelt einer Substanz, die aus großen Molekülen zusammengesetzt ist (Arthus), oder ob dieselben vielmehr eine Suspension sehr feiner Teilchen darstellen, die Suspension so fein, daß die Teilchen optisch gewöhnlich nicht wahrnehmbar sind; letztere Annahme wird besonders von Tyndall vertreten, auf Grund von Untersuchungen über die Verschiedenheit solcher Lösungen bezüglich ihres Lichtbrechungsvermögens; derartige kolloidale Flüssigkeiten erweisen sich nämlich als optisch inhomogen, es sind somit mikroheterogene Systeme, sie können mit der Lösung einer kristalloiden Substanz nicht analogisiert werden, und man kann dieselben nur danach klassifizieren, je nachdem das verteilende Medium eine geringere oder höhere Viskosität besitzt. Zur Ausführung der Versuche verwendete ich zunächst kolloidales Silber (Credé). Die ursprüngliche Lösung von 1 : 125 Wasser führte schon in geringen Mengen den Tieren eingespritzt schwere Vergiftungserscheinungen herbei, so daß ich mich genötigt sah, verdünnte Lösungen 1 : 750 in Anwendung zu bringen.

Versuch I. Einer trächtigen Häsin werden durch Injektion in die Ohrvene jeden zweiten Tag je 5 cm^3 dieser Stammlösung des kolloidalen Silbers (nach gründlichem Durchschütteln der Flüssigkeit und nach Filtration derselben) eingespritzt.

Nach neun Injektionen wirft die Häsin acht lebende große Föten. Dieselben werden sofort ertränkt, zerkleinert, auf dem Wasserbade getrocknet, in einem Porzellantiegel verascht; die Asche wird mit 5%iger Cyankalilösung übergossen und nach einigen Tagen wird aus der überstehenden Flüssigkeit durch Fällung mit Salzsäure in dem entstandenen Niederschlag nach den üblichen Methoden der Silbernachweis angestrebt. Die Untersuchung fällt negativ aus.

Versuch II. Eine kolloidale Kieselsäurelösung wird durch Versetzen einer Lösung von Wasserglas (in der Verdünnung von 1 auf 40 destillierten Wassers) mit Salzsäure und Dialysieren der Flüssigkeit (ursprünglich gegen Leitungs-, späterhin gegen destilliertes Wasser) bis zum Verschwinden der sauren Reaktion hergestellt. Davon werden wieder je 5 cm^3 in die Ohrvene einer trächtigen Häsin injiziert. Nach zehn Injektionen werden die Föten in einer Nickelschale verascht und auf die Gegenwart von Kieselsäure geprüft. Auch hier negatives

Ergebnis (Probe mit Fluorwasserstoffsäure, Identifizierung der Kieselsäure durch Bestimmung des Gewichtsverlustes nach dem Verschwinden der flüchtigen Verbindungen).

Ist es nun stets gewagt, aus dem Verhalten bestimmter Substanzen im Tierkörper irgendwelche Analogieschlüsse auf das Verhalten sonst ähnlich sich darstellender Verbindungen zu ziehen, so sollen auch hier nur mit aller Reserve diese Beobachtungen herangezogen werden, um im Verein mit den übrigen Tatsachen unsere Anschauung dahin zu präzisieren, daß ein Übergang von nativem Eiweiß, falls derselbe überhaupt normaliter vorkommt, stets wohl nur in äußerst geringfügigem Ausmaße stattfindet.

Ähnlich lauten auch die neueren Resultate von Untersuchungen über die Resorption genuiner Eiweißkörper im Magendarmkanal. In dieser Richtung sei auf die jüngste Arbeit von Ganghofner und Langer verwiesen, die in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von Hamburger und Sperk, Michaelis und Oppenheim einen Durchtritt von unverändertem Eiweiß durch die Darmwand in die Blutbahn unter normalen Bedingungen leugnen, ein solches Vorkommnis vielmehr nur bei ungenügendem Funktionieren der Magendarmepithelien finden, und allenfalls dann, wenn übergroße Mengen von körperfremdem Eiweiß eingeführt wurden.

Somit kommen wir schließlich zur Frage, wie der fötale Organismus die in der Plazenta gebildeten Spaltungsprodukte verwertet. Da erscheint es zunächst von wesentlicher Bedeutung, ob die in der Plazenta nachgewiesenen Spaltungsprodukte als solche ins kindliche Blut überwandern, oder ob dieselben vorher einer Umformung unterliegen, welche sie befähigt, als plastisches Material Verwendung zu finden. Als wichtigen positiven Befund haben wir für den Gang der Stoffwandlungen die Abwesenheit von Albumosen im fötalen Blute kennen gelernt; damit ist eine Parallele hergestellt mit der von E. Ludwig und R. Neumeister begründeten, jüngst wieder von Abderhalden betonten Lehre vom Fehlen der Albumosen im Blute des normalen Organismus. Gemäß den für die Darmwand geläufigen Vorstellungen muß es demnach am naheliegendsten erscheinen, an einen Wiederaufbau von Eiweiß aus den durch die vitale Tätigkeit der plazentaren Elemente gebildeten Komplexen von hohem Molekulargewicht zu denken. Ebenso wie sich aber der Verlauf der Synthese der Zerfallsprodukte in der Darmwand zu lebendiger Substanz unserer Erkenntnis entzieht, so bleiben auch die Einzelheiten dieser Vorgänge im Bereiche der Plazenta vorläufig unserer Einsicht entrückt; wir könnten uns höchstens in Ver-

mutungen darüber ergehen, ob sich dieser Prozeß im Zottenepithel oder im Bindegewebslager abspielt. Daß aber nach vollendeter Synthese Differenzen gegenüber dem Ausgangsmaterial bestehen, lehrt unter anderem der von Joachim erhobene Befund der höheren Euglobulinfraktion des Nabelschnurblutserums gegenüber dem Plazentarblutserum. Die Möglichkeit, maternes und fötales Blut isoliert zu gewinnen, erleichert eben hier nach bestimmter Richtung hin die Methoden der Untersuchung.

Für die spezielle Frage von der Verwendung der Eiweißstoffe zum Zellenwachstum und zum Ansatz von Körpersubstanz gelten für den Embryonalleib wohl dieselben Normen wie für die Ernährung im jugendlichen Alter überhaupt. Der betreffende Passus bei Tigerstedt lautet: »Bei dem heranwachsenden Körper sind die Bedingungen für den Zerfall des Eiweißes viel ungünstiger als beim Erwachsenen. Daß dies zum Teil von der größeren absoluten Zufuhr bedingt ist, kann nicht gut bezweifelt werden. Da wir aber auf der anderen Seite wissen, wie sich der erwachsene Körper auch mit den größten Eiweißmengen binnen kurzem ins Stickstoffgleichgewicht stellt, so können wir nicht umhin, anzunehmen, daß die Zellen des heranwachsenden Körpers eine besondere Fähigkeit besitzen müssen, das Eiweiß aus den Körperflüssigkeiten an sich zu ziehen und in lebendiges Protoplasma zu verwandeln.« Einen anderen Gedankengang verfolgt Max Gruber: Nach seinem Dafürhalten ist der Eiweißansatz in der Wachstumsepoche »in erster Linie dadurch ermöglicht, daß die wachsenden Zellen keine eiweißspaltenden Enzyme bilden«; dadurch würde es ermöglicht, daß beim Vorhandensein der Wachstumstendenz ein großer Teil der Eiweißkörper dem Zerfall entgeht und tatsächlich zum Ansatz gelangt (Gruber, Einige Bemerkungen über den Eiweißstoffwechsel. Zeitschrift für Biologie. 1901, Bd. XLII.)

Fr. Müller bringt die Wachstumstendenz als solche mit dem Bestreben der jungen Zellen, Eiweiß an sich zu reißen, in Korrelation; »es tritt eine Eiweißwanderung nach dem Ort des intensivsten Wachstums ein«, und so ist der Eiweißansatz gewissermaßen bedingt durch den Wachstumsreiz jugendlicher Elemente. (»Einige Fragen der Ernährung.« Sammlung klinischer Vorträge, 271.)

Autolyse.

In Anschlusse an die Vorgänge der Eiweißassimilation durch die menschliche Plazenta sei in Kürze auf einen Prozeß hingewiesen, der,

in letzter Zeit an verschiedenen Organen studiert, Ausblicke auf anderweitig schwer verständliche Kapitel der Pathologie zu eröffnen scheint und der Wirkung der Verdauungsfermente in vielfacher Beziehung als wesensverwandt an die Seite gestellt wird. Hatte bereits Hoppe-Seyler (1871) den Satz ausgesprochen: alle im Innern des Organismus absterbenden Organe verfallen der Verflüssigung, so wurde doch erst durch Salkowskis grundlegende Arbeit das Wesen der Lösungsvorgänge im Protoplasma der aus dem Organismus ausgeschalteten Organe, welche aseptisch digeriert werden, in seinen fundamentalen Zügen erkannt und auf Fermentwirkung zurückgeführt; er sah das Eigeneiweiß der Organe in tryptische Spaltungsprodukte zerfallen und führte dies auf die Wirkung von Enzymen zurück, die im Protoplasma präformiert sind. Sprach Salkowski diesen Vorgang als »Autodigestion« an, so schlug Jacoby späterhin die Bezeichnung »Autolyse« vor, indem er auf die wesentlichen Unterschiede dieses intrazellulären, fermentativen Lösungsprozesses gegenüber den Verdauungsvorgängen hinwies. Nach Isolierung der wirksamen autolytischen, für jedes Organ spezifischen Fermente erkannte er, daß die Eigenalbuminoide der Organe im wesentlichen in die Endprodukte tryptischer Verdauung zerfallen, während die Bildung der Albumosen zurücktritt. Dieses autolytische Ferment, welches somit die Erscheinungen des postmortalen Zerfalles der Organeiweißkörper bedingt und cytogenen Quellen entstammt, beansprucht nach Jacoby aber auch eine bedeutsame biologische Rolle: Nach ihm ist die Autolyse ein intravitaler Vorgang, der sich dem Nachweise nur durch die konstante rasche Fortschaffung der gebildeten Produkte entzieht, und der Unterschied der Autolyse der aus der Zirkulation ausgeschalteten Organe gegenüber dem intravitalen Zustande besteht nur darin, daß jetzt das Ausgangsmaterial nicht ersetzt und die entstandenen Stoffe nicht abgeführt wurden. Diese Vorgänge der Autolyse an den aseptisch aufbewahrten menschlichen Plazenten hat P. Matthes (Graz) studiert und dabei gleichfalls das Auftreten von Leuzin und Tyrosin, also die Produkte tryptischer Verdauung, neben Albumosen konstatieren können; in den frischen Plazenten fanden sich Albumosen.

Vergleichendes.

Nicht unerwähnt mögen einige Mitteilungen aus der älteren Literatur über »Verdauungsprodukte« während der Fötalzeit bleiben. Fischel untersuchte »nach der bekannten Methode auf Pepton« 42

bebrütete Hühnereier; dabei konnte stets Biuret im Filtrate nachgewiesen werden. Bis zum 15. Tage fehlte Pepton, wohl aber fand es sich regelmäßig am 16. und 19. Tage. Noch älteren Datums ist die Angabe von Demant; derselbe entnahm Meerschweinchen die Föten unmittelbar nach ihrer Tötung und konstatierte »Pepton als konstante Produkte des Fötus«. Neumeister prüfte die Untersuchungsresultate beider Forscher nach (l. c.) und fand auf Grund der exakten modernen Methoden die Versuche von Fischel und Demant nicht für beweisend. In frischen Kaninchenembryonen waren weder Pepton noch Deuteroalbumosen aufzufinden, die primären Albumosen »wahrscheinlich auch nicht«; die von Fischel aufgefundene Substanz in den Hühnereiern nannte er auf Grund bestimmter Differenzen im chemischen Verhalten gegenüber den Albumosen »Pseudopepton«.

Bei den Sauropsiden kommt für die Eiweißresorption das Epithel der serösen Hülle oder der Serosa in Betracht. Dieses Epithellager, von Mehnert als Teloderm bezeichnet, mit der von Hubrecht als Trophoblast angeführten Schicht gleichbedeutend, wird von Schauinsland als Vorläufer des Chorionektoderms angesprochen, welch letzteres die assimilierende Rolle bei der Plazentation der Mammalia spielt, und wird auch in Parallele mit den »Zottenzellen« gesetzt, die Selenka am Chorion der Beuteltiere beschreibt und die der Ernährung des Embryo dienen. Kommt es zur Entstehung eines »Eiweißsackes«, so kleiden die genannten Epithelzellen seine innere Oberfläche aus und springen — namentlich bei den Singvögeln — papillen- und zottenförmig nach innen vor, die Resorption des Eiweißes übernehmend (zitiert nach H. Schauinsland, Die Entwicklung der Eihäute der Reptilien und Vögel, in Hertwigs Handbuch der Entwicklungsgeschichte).

Für die Klasse der Säuger finden sich, bei dem Mangel von exakten mikrochemischen Methoden zum Studium der Eiweißassimilation, sehr spärliche Angaben über die Aufnahme dieser Nährstoffe von seiten des Chorionepithels. Bei Bonnet findet sich eine Notiz über die Embryotrophe der Wiederkäuer, die außer Fett und zerfallenden Leukocyten eigentümliche krystalloide Körper enthält, welche wohl Eiweißkristalle darstellen und die auch in dem Ektoderm des Chorion nachgewiesen werden können.

Von Interesse ist die Angabe von R. Neumeister (in Zeitschrift für Biologie, Bd. XXX), daß gewisse pflanzliche Keimlinge ein eiweißlösendes Enzym enthalten, welches wie das tierische Pepsin nur in sauren Flüssigkeiten wirkt, also nicht trypsinartigen Charakter besitzt; dieses Ferment fand sich in den Samen von Wicken, Cannabis sativa,

Mohn, Rüben, Mais und in der keimenden Gerste. Die ersten Angaben über das Vorkommen eines derartigen eiweißlösenden Enzyms machte Gorup-Bosanez (Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. 1874).

Literatur.

Devoto, Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. XV.

Halliburton und Colls, Journal of Pathol. and Bacteriol. 1895.

Nencki, Zur Kenntnis der pankreatischen Verdauung. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. 1895, 28.

Neumeister, Lehrbuch der physiologischen Chemie, 1897, und Zeitschrift für Biologie, 27. Zur Physiologie der Eiweißresorption.

Matthes, Experimentelle Beiträge zur Frage der Hämolyse. Münchener medizinische Wochenschrift. 1902, Nr. 1 und 5.

Cl. Fermi, Über die Wirkung proteolytischer Enzyme. Zentralblatt für Physiologie. 1895, Bd. VIII.

Bauer und Voit, Zeitschrift für Biologie. Bd. V.

G. Friedländer, Zeitschrift für Biologie. Bd. XXXIII.

Ascoli, Zentralblatt für Physiologie, 1902, und Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. XXXVI.

E. Ludwig, Anzeiger der Gesellschaft der Ärzte. 1882, Nr. 13.

Abderhalden und Oppenheimer, Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. XLII.

Joachim, Über Eiweißverteilung in menschlichen und tierischen Flüssigkeiten. Pflügers Archiv. Bd. XCIII.

Tigerstedt, Lehrbuch der Physiologie. 1902.

Obermayer und Pick, Beiträge zur Kenntnis der Präzipitinbildung. Wiener klinische Wochenschrift. 1904, Nr. 10.

Matthes, Über Antolyse der Plazenta. Zentralblatt für Gynäkologie. 1901.

Fischl, Über das Vorkommen von Peptonen in bebrüteten Hühnereiern. Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. X.

Demant, Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. IV.

Bonnet, Über Embryotrophe. Deutsche medizinische Wochenschrift. 1899.

Ganghofner und Langer, Über die Resorption genuiner Eiweißkörper. Münchener medizinische Wochenschrift. 1904.

Michaelis und Oppenheim, Archiv für Anatomie und Physiologie. 1902, Suppl.-Band.

Hamburger und Sperk, Wiener klinische Wochenschrift. 1904.

Fettresorption.

Zum Zwecke der Erlangung bestimmter Vorstellungen über die biochemische Leistung des Choriongewebes bei der Assimilation und der Aufnahme von Fetten bedarf es der Kombination verschiedener Untersuchungsmethoden und darauf eines Vergleiches, beziehungsweise einer Gegenüberstellung der durch die bezüglichen differenten Verfahren gewonnenen Resultate. Wir werden im Verlaufe unserer Ausführungen darauf zu sprechen kommen, was die mikrochemische Methode zu leisten imstande ist, was die Lagerung des durch spezifische Färbungen und Reaktionen gekennzeichneten Fettes in bestimmten Gebieten der Chorionzotte lehrt, welche Schlüsse weiterhin aus diesem mikroskopischen Bilde gestattet sind, und werden anschließend daran auf die Erörterung übergehen, inwieweit es gelingt, auf dem Wege der chemischen Analyse durch Einschaltung verschiedener Hilfsfaktoren über die biochemischen Vorgänge in den Zellkomplexen Aufschluß zu erlangen.

Halten wir nun zunächst Umschau, was in der Literatur über Vorkommen von Fett in der Plazenta des Menschen niedergelegt erscheint, so sind die bezüglichen Angaben in Kürze erschöpft. Zunächst eine Angabe von Koßmann (in Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie, Bd. XXVII): »In dem Syncytium ist sehr reichlich, wenn auch in fein verteiltem Zustande, Fett nachzuweisen.« Fernerhin eine Mitteilung von Marchand (in »Beobachtungen an jungen menschlichen Eiern«, Anatomische Hefte, 1903, Bd. XXI): Ein Ei, welches zwischen einigen Deziduafetzen, die durch Ausschabung eines Uterus auf der gynäkologischen Klinik gewonnen waren, gefunden und in Flemmings Flüssigkeit fixiert wurde (der Größe nach konnte das Alter des Eies auf höchstens 14 Tage geschätzt werden), zeigte »die äußere Lage, das Syncytium, mit sehr zahlreichen, fast regelmäßig runden Fetttröpfchen durchsetzt«.

Etwas reichlicher fließen wieder die Quellenangaben der vergleichenden Anatomie über Fettbefunde in den Chorionepithelien der

tierischen Fruchtblasen. Es sind insbesondere die verdienstvollen Arbeiten von Bonnet und Strahl, die auch hier in erster Linie erwähnt werden müssen. Bonnet (l. c.), welcher das von seiten des mütterlichen Organismus dem sich entwickelnden Keim dargebotene, in morphologischer und chemischer Hinsicht äußerst mannigfaltige Nährmaterial unter dem Sammelnamen »Embryotrophe« subsumiert, fand zunächst für die Plazentation der Wiederkäuer Fett regelmäßig im Epithel des Chorions und stellte weiterhin als wichtige Tatsache fest, daß dieses Fett vom Epithel der Uterusschläuche stamme. Strahl (l. c.) berichtet über die Placenta zonaria der Hündin: »Das Epithel, welches die Drüsenräume auskleidet, ist sehr hoch und zylindrisch und zeigt in den Zellkörpern eine sehr auffällige Fettentwicklung. An Osmiumpräparaten erscheinen die Zellen durchsetzt mit kleinen, vielfach ganz regelmäßig in Reihen gestellten, geschwärzten Fettkügelchen; und wenn man das Fett extrahiert, so bildet der zurückbleibende Protoplasmakörper ein sehr gleichmäßiges Netzwerk. In der Lichtung der Drüse liegt an Schnittpräparaten geronnenes Sekret als feinkörnige amorphe Masse, in der man ebenfalls Fett nachweisen kann. Wenn man weiß, daß post partum ein Teil der Epithelzellen sich seines Fettes entledigt und in fettfreie Form sich umwandelt, so muß man wohl annehmen, daß es sich bei der Fettbildung hier um eine Sekretions- und nicht etwa um Degenerationserscheinung handelt. Zudem sieht man im Epithel der frei in die Drüsenräume hineinragenden stempelförmigen Spitzen der primären Zotten, das aus hohen, prismatischen Zellen besteht, nicht selten grobe Körner und Fett; es ist das Nährmaterial, das von den Zotten aufgenommen ist.« Eingehend befassen sich fernerhin mit der Frage der Fettaufnahme eine Reihe von sorgfältigen Studien Kolsters über die Plazentarentwicklung von Indeziduaten und Rodentia. Dieser Autor findet regelmäßig Fett gleichfalls in den Chorionepithelien, dasselbe aber meist innerhalb der Zotten in viel größeren Kügelchen und viel reichlicher vorhanden als in den Epithelien der zottenlosen Teile des Chorions, und äußert sich betreffs der Dignität dieser Fettbefunde in folgenden Sätzen: »Als Zeichen einer fettigen Degeneration dieser fötalen Teile kann das Vorkommen des Fettes hier nicht betrachtet werden. Dazu gelingt der Nachweis desselben viel zu regelmäßig. Es wäre ja vollständig unbegreiflich, wie mit dem schnellen Wachstum des Keims, welcher nebenbei noch erst mit dem Auftreten dieser Bestandteile eigentlich beginnt und sicher aller Nährstoffe bedarf, welche er vorfindet und aufnehmen kann, ein kontinuierliches Degenerieren des

Chorion zu vereinigen wäre. Da dasselbe die ganze Tragzeit besteht und sich vergrößert, gegen Ende derselben sogar Zotten ausbildet, würde für die notwendige kontinuierliche Reparation derselben viel zu viel Arbeitskraft und Material von seiten des Embryo nötig. Eine physiologische, kontinuierliche Degeneration des Chorion wäre nur eine Luxusaufgabe für den Embryo.« (Kolster in Anatomische Hefte, H. 59, Bd. XVIII.)

Gegenüber den eingangs angeführten vereinzelten Berichten über das Vorkommen von Fett im Syncytium jugendlicher menschlicher Keimblasen konnte ich nun auf Grund einer größeren Untersuchungsreihe in einer Publikation (vorgelegt in der Sitzung der kaiserlichen Akademie der Wissenschaften in Wien am 15. Oktober 1903) den Nachweis führen, daß man durch die üblichen mikrochemischen Methoden, welche der spezifischen Fettfärbung dienen, gewisse Gesetzmäßigkeiten in bezug auf das Auftreten und die Verteilung des Fettes in der Chorionzotte zu konstatieren imstande ist, woraus sich dann bestimmte Folgerungen hinsichtlich der Einzelleistungen der die Zotte zusammensetzenden Gewebe und Zellen ergeben. Ist es Aufgabe der Zellularphysiologie, die Anteilnahme der zelligen Komponenten verschiedener Qualität in einem bestimmten Organe an seiner Gesamtleistung zu ergründen, so sollte hier durch Beobachtung der Fettverteilung in den einzelnen konstituierenden Formelementen der Plazentarzotte möglicherweise diesem Ziele zugesteuert werden können. Tatsächlich gelang es nun, auf Grund der Beobachtung am histologischen Präparate bestimmte allgemeine Sätze aufzustellen. Die bezüglichen Deduktionen lauten:

1. Im Zottenmantel des Plazentargewebes läßt sich jedesmal und ausnahmslos bei geeigneter Wahl der Untersuchungsmethode Fett nachweisen. Dieses Fett erscheint teils in feingranulärer Form, teils wieder in Gestalt größerer, durch Konfluenz kleinerer Tropfen entstandener Körner.

2. Die Fettröpfchen treten in bestimmter Anordnung auf; den Stäbchensaum und die oberste Lage des Syncytiums freilassend, erscheinen sie zunächst in der Überkernzone und finden sich in zunehmend dichterer Häufung, je näher man an die Basis des Zottenepithels herankommt.

3. Das Freibleiben des Saumes der im intervillösen Raume flottierenden Chorionzotte und die Häufung der Fettkörnchen gegen die Basalseite hin weist eine frappante Ähn-

lichkeit auf mit den gleichen Befunden am fettresorbierenden Darmepithel der Wirbeltiere und bei Wirbellosen.

4. Auch im Stratum proprium der Zotte ist Fett auf bestimmten Wegen nachweisbar. Dieselben entsprechen in ihrer Verlaufsrichtung den Bindegewebszügen der Zotte und den Zwischenräumen des retikulären Gewebes; ferner sieht man die Fetttröpfchen in den großen, vakuolären, dem Choriongewebe eigentümlichen Zellen sowie deren Ausläufern und schließlich in den zelligen Elementen der fötalen Gefäßwandungen.

5. Das gegenseitige Verhältnis zwischen der Menge des im Zottenmantel und im Bindegewebslager vorfindlichen Fettes ist ein wechselndes und mannigfaltiges; wahrscheinlich handelt es sich dabei um verschiedene Phasen des jeweiligen Resorptionsvorganges.

6. Im Lumen der fötalen Gefäße ist das Auftreten von feinen Fettstäubchen ein außerordentlich seltenes; an jungen Plazenten findet es sich hier nie, in Präparaten von reifen Plazenten nur ausnahmsweise.

Auf die angewandte Untersuchungstechnik bei der Herstellung der mikroskopischen Präparate muß mit wenigen Worten hingewiesen werden. Zur Fixierung der Objekte, welche lebensfrisch dem exstirpierten graviden Uterus entnommen beziehungsweise unmittelbar nach stattgehabter Geburt verarbeitet wurden, dienten die Flemmingsche und Herrmannsche Osmiummischung. Zur Untersuchung der fötalen Organe auf Fett eignen sich diese Flüssigkeiten besser als die einfache Osmiumsäurelösung. Die nach der Fixierung gründlichst in fließendem Wasser ausgewaschenen Objekte — dieselben müssen, da die Osmiumsäure erfahrungsgemäß nur auf eine gewisse Tiefe eindringt, möglichst klein genommen werden — kommen für einige Stunden in 50%igen Alkohol, hierauf auf je eine halbe Stunde in 95%igen und absoluten Alkohol, für ungefähr 10 Minuten in Chloroform, Petroläther oder Xylol, für je eine weitere Stunde in weiches und hartes Paraffin.

Die in einer Dicke von höchstens 7 μ angefertigten Schnitte werden nach kurzer abermaliger Behandlung in Benzin oder Xylol (behufs Befreiung vom Paraffin) in dickem Kanadabalsam untersucht; derartige ungefärbte Schnitte zeigen die Fettverteilung am instruktivsten. Zur Färbung des Zottengewebes empfiehlt sich Saffranin oder Holzessig, weniger gut Hämatoxylin und Alaunkarmin. Bei der hier notwendigen

längeren Behandlung der Schnitte mit Alkohol und Xylol gehen stets größere oder geringere Mengen von Fett der Beobachtung verloren; es unterliegt eben auch das osmierte Fett der nachträglichen Lösung durch die angeführten Stoffe, und gerade das fötale Fett scheint für derartige fettlösende Agentien besonders empfindlich zu sein. Fernerhin wurden frische Objekte stets an Zupfpräparaten mit organischen Fettfarbstoffen (Azokörper) untersucht; die Besonderheiten am Zottenmantel, das Freibleiben des durchscheinenden Epithelsaumes von Fettpünktchen, sind bei dieser Behandlungsmethode außerordentlich hübsch zu beobachten. Dagegen eignet sich die Plazenta weniger für die Gefriermethode, welche sonst bei der Untersuchung der Organe auf Fett so Außerordentliches leistet; die einzelnen Zöttchen schwimmen, ohne miteinander durch einen geweblichen Zusammenhang verbunden zu sein, einzeln umher, sobald der Schnitt von der Fläche des Mikrotommessers ins Wasser gebracht wird. Im übrigen gelingt auch die Tinktion mit organischen Fettfarbstoffen an den Schnitten osmierter Objekte.

Als Paradigmen möchte ich nun die Beschreibung einiger in diesem Sinne hergestellter Schnittpräparate folgen lassen und bei diesem Anlasse auf mehrere Punkte hinzuweisen mir gestatten, welche für die Deutung der biologischen Vorgänge von Wichtigkeit zu sein scheinen. Im Hinblick auf das Studium der Verteilung der Fettröpfchen im Zottenmantel sind Präparate aus frühen Stadien der Plazentarentwicklung am instruktivsten. Hier stellt das Syncytium ein hohes Zellenlager dar, der Stäbchensaum ist gut ausgebildet, die Elemente der Langhans-Schicht repräsentieren sich als morphologisch selbständige Formation; es ist somit all dies, was die Konstitution des Zottenepithels bedeutet, auf ein verhältnismäßig großes räumliches Areal verteilt, und die Orientierung ist eine wesentlich leichtere als bei Plazenten der zweiten Graviditätshälfte, wo der Stäbchenbesatz niedrig oder kaum sichtbar, desgleichen das Syncytium in seiner Höhe reduziert und die Langhans-Schicht dort, wo sie noch eben erhalten blieb, als rudimentäre Bildung kenntlich ist.

a) Plazentarschnitt aus dem zweiten Graviditätsmonate. Provenienz: Exstirpierter gravider Uterus. Fixierung des Objektes in Flemmings Flüssigkeit (Tafel III, Fig. 7 und 8).

Unter schwacher Vergrößerung heben sich die Zottendurchschnitte durch die intensive Schwärzung ihrer Außenzone von der Umgebung ab. Schon hier erkennt man Unterschiede bezüglich der Intensität dieser Tinktion an den einzelnen Zotten. Einen besonders hohen Grad erreicht diese dunkle Schattierung an jenen Stellen, wo sich ranken- und keulenartige Fortsätze aus dem Zottensaume entwickeln; das freie, verbreiterte Ende der Keule stellt eine fast gleich-

förmig geschwärzte Fläche dar. Dort, wo Deziduagewebe im Schnitte sichtbar ist, sind dessen Zellen von dichtgestellten, schwarzen Körnern erfüllt. Die frei im intervillären Raum befindlichen syncytialen Schollen tragen gleichfalls tiefdunkle Körnchen.

Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man besonders hübsch dort, wo die Zotte quer getroffen ist, eine deutliche Differenzierung im Epithel. Der Stäbchensaum, stellenweise in prächtiger Ausbildung als gitterartig aneinandergereihte Filamente, an anderen Stellen wieder die gleichmäßig homogene Kutikula, dabei an verschiedenen Zotten von ungleicher Höhe, ist frei von Fettpartikelchen; ebenso jene periphere Zone des Syncytiums, die sich als Ektoplasma infolge ihrer lichteren, durchscheinenden Beschaffenheit in schmalem Saume von dem breiten, mehr opaken eigentlichen syncytialen Lager abhebt. Nur bei Durchmusterung mit Immersionssystemen trifft man ab und zu im Bürstenbesatz der Zotte ein dunkles Körnchen, jedoch im ganzen so selten, daß man sich kaum des Verdachtes erwehren kann, dasselbe wäre durch die Schneide des Messers aus seiner ursprünglichen anderen Lage dorthin verschleppt worden. Unter dem Ektoplasma beginnt bereits die Infiltration des Syncytiums mit zarten Fettkörnchen. Je mehr basalwärts dieselben liegen, in um so dichterer Anordnung treffen wir sie. Die Kerne des Syncytiums sind stets fettfrei. An einigen Zotten treten an Stelle der feinen, aggregierten Körnchen größere Partikel; dieselben wohl meist von kreisrunder Form, stellenweise aber auch an den Rändern wie abgeschrägt oder ausgenagt. Wo nur große Tropfen im Syncytium sichbar sind, reichen dieselben bis knapp an den Kutikularsaum, aber nicht bis in denselben. An dicht nebeneinanderliegenden Zotten merkt man auffallende Schwankungen im Fettgehalt des Epithels, sowohl in der Verteilung der Tröpfchen als in der Größe derselben. Dies läßt darauf schließen, daß die größeren Tropfen wohl aus der Konfluenz kleinerer hervorgegangen seien. Auch an den syncytialen Sprossen, wo die Fettinfiltration des Syncytiums eine besonders dichte ist, tritt das Freibleiben des Stäbchensaumes und der Exoplasmaschicht deutlich zutage. Die Elemente der Langhans-Formation sind von feinen Fettpünktchen durchsetzt; auch hier bleibt der Kern frei. Zum Stratum proprium der Zotte übergehend, kann man die Wege, welche das Fett durch das Gewebe einschlägt, in bestimmter Reihenfolge erkennen. Von vornherein sei bemerkt, daß ein bestimmtes Verhältnis zwischen den Fettmengen im Epithel und im Bindegewebskörper der Zotte nicht existiert. Während das Syncytium stets Fett führt, sinkt der Fettgehalt im Bindegewebe oft auf sehr geringe Werte. Die außerordentliche Verschiedenheit diesbezüglich ist in einer Abbildung zweier benachbarten Zotten (Fig. 8) ersichtlich. Im allgemeinen beobachtet man die Fettkörnchen zunächst in den Bindegewebszügen, die in wechselnder Breite und mannigfacher Verlaufsrichtung den Grundstock der Zotte darstellen; hier sind die Körnchen in Längsreihen angeordnet, bald staubförmig verteilt, bald wieder als größere sphärische Gebilde. Aber auch in jenen Kanälchen, deren Wandung durch Bindegewebszüge gebildet wird und als deren Einschlüsse die im histologischen Teile beschriebenen großen, ästigen Zellen auftreten, findet man Fettpünktchen; die genannten zelligen Gebilde

führen Fett in verschiedener Quantität und in verschiedener Verteilung, mit Fettpünktchen besetzt sind auch ihre Ausläufer, mittels welcher sie mit der umschließenden Wand in Verbindung sind. Auch der Kern dieser Zellen ist fettfrei; Fettröpfchen schließt das Cytoplasma ein, in den Vakuolen liegt manchmal ein osmiertes Pünktchen. Schließlich beobachtet man noch feine Fettstäubchen in den zelligen Gebilden der Kapillarwandung; im Bereiche des Gefäßlumens selbst nur ganz ausnahmsweise.

b) Plazenta aus dem fünften Graviditätsmonate. Provenienz: Sectio caesarea vaginalis. Fixierung in Flemmings Gemisch.

Der Bürstenbesatz ist an einzelnen Zotten noch deutlich erhalten; desgleichen die Langhans-Elemente. Der Zottenmantel ist mit Ausnahme des Stäbchensaumes und der peripheren, luziden Syncytiumzone dicht mit osmierten Pünktchen imprägniert, welche bald feinste Stäubchen, bald wieder größere Partikel darstellen. Auch die Langhans-Zellen zeigen fein verteiltes Fett in ihrem Protoplasma. Zarte Fettkörnchen bestäuben die Bindegewebsfibrillen des Zottenkörpers; die spindeligen Zellen derselben lassen selten ein Fettkörnchen in ihrem Plasmaleib vermissen. Die »vakuolären« Zellen führen Fett in dichterer oder spärlicher Anordnung. Stellenweise sind die Züge, auf denen das Eindringen von Fett in das Stratum proprium kenntlich ist, breiter; die Fettröpfchen lagern daselbst, dicht hintereinander angeordnet, in reihenartiger Folge. Die knopfartigen syncytialen Exkreszenzen tragen einen dichten Stock osmierter Körnchen; die Randzone ist fettfrei, nur ausnahmsweise sieht man ein dunkles Pünktchen auch in ihrem Bereiche.

c) Reife Plazenta, sofort nach ihrer Ausstoßung aus dem Genitale in Flemmings Lösung fixiert.

Das Syncytium der Zotten ist mit feinkörnigem Fett infiltriert; der Fettgehalt ist im Vergleich mit jungen Zotten als etwas spärlich zu bezeichnen. Zarte osmierte Pünktchen begleiten die Bindegewebsfasern und sind auch in den zugehörigen zelligen Elementen nachweisbar. Die Endothelien der Zottenkapillaren führen gleichfalls Fettpünktchen; dieselben sind hier vereinzelt oder in der Mehrzahl nachweisbar.

Im Anschluß an das Studium der histologischen Bilder mit dem spezifischen mikrochemischen Fettnachweis müssen wir uns in allererster Linie die Frage vorlegen, ob wir berechtigt sind, mit Bestimmtheit zu sagen, daß die Fettröpfchen, die wir durch unser chemisches Agens hier sichtbar machten, tatsächlich resorbiertem Fette entsprechen. Es wäre ja zunächst denkbar, daß wir hier »Degenerationsfett« vor uns haben. Diese Vorstellung erweist sich nun aber sofort als unhaltbar, wenn wir uns die eingangs zitierten Worte des Anatomen Kolster betreffs der gleichen Befunde in der tierischen Plazenta vor Augen

halten: »Eine physiologisch kontinuierliche Degeneration des Chorions wäre nur eine Luxusaufgabe für den Embryo.« Wir sind daher vielmehr genötigt, anzunehmen, daß das Fett, welches wir im Chorionepithel sehen, tatsächlich aufgenommenes Nährmaterial darstellt. Von einer echten »Fettresorption« können wir in der Reihe der Säuger bloß bei einem einzigen Organe sprechen; dies ist die Dünndarmzotte. Und wenn wir uns die Bilder vergegenwärtigen, welche dort der Epithelbelag während der Aufnahme von Fetten bietet, wenn wir denselben mit Osmium behandeln, so finden wir hier wie dort die gleichen morphologischen Erscheinungsreihen: Auch in diesem Falle bleibt der dem Lumen zugewandte Saum der Epithelzelle frei von Fetteinlagerungen; die Fettpartikel werden vielmehr nach der Basis der Zelle zu dichter und gedrängter. Eine weitere Übereinstimmung in den Bildern der osmierten Chorion- und Dünndarmzotte können wir darin sehen, daß in lückenlosem Nebeneinander die Fettröpfchen von der Epithelzelle bis ins Zentrum der Zotte zu beobachten sind, was uns wohl in beiden Fällen den Schluß auf ein »Nacheinander« gestattet; wir lernen durch diese Untersuchungsmethode eben die Wege kennen, welche das aufgenommene Fettkörnchen weiterhin nimmt. Schließlich müssen wir aber auch noch darauf hinweisen, daß auch gerade betreffs der Auffassung über die Dignität der osmierten Tröpfchen im Darmepithel die Anschauungen der Forscher keine einheitlichen sind; während man nämlich zumeist dieselben als die durch das Reagens geschwärzten, resorbierten Fette direkt ansieht, erachten Autoren wie Krehl, Oppel u. a. die während der Resorption in der Darmepithelzelle auftretenden Fetttröpfchen nur als Aufspeicherungen dieser Nährstoffe in den präexistierenden Granulis der Zelle, somit als Ausdruck eines Vorganges, der allerdings in Begleitung der Resorption verläuft, aber doch dem eigentlichen Wesen der Resorption mehr fernesteht. Ebenso wie es aber allgemein bekannt ist, daß dem Darmepithel in ganz hervorragender Weise resorptive Eigenschaften zukommen, welche dasselbe befähigen, Stoffe verschiedener Art aus dem Nahrungsbrei aufzunehmen und vorübergehend zu speichern, lernen wir nun im Chorionepithel ein Gebilde oder einen Organbestandteil kennen, dem gleiche resorbierende Fähigkeiten innewohnen.

Im Anschlusse an das Studium der histologischen Bilder, die durch mikrochemische Reaktionen gewonnen wurden, tauchen nun eine Reihe von Fragen auf, die zum Teil für die Interpretation der Befunde von Belang, zum anderen Teil für die biochemische Betrachtung von grundlegender Bedeutung sind.

Es tritt an uns die Fragestellung heran:

1. Welches sind die Quellen der aufgenommenen Fette?

2. In welcher Form werden die Fette aufgenommen und wie stellt sich der physiologische Resorptionsmechanismus dar?

3. Welche Kräfte dienen der Resorption?

4. Besitzen wir Anhaltspunkte über die weiteren Wege, welche das aufgenommene Fett einschlägt?

5. Finden Umwandlungen der aufgenommenen Fette behufs ihrer Verwertung im fötalen Organismus statt, und welchen Zwecken dient die Fettaufnahme überhaupt?

Die gedrängte Beantwortung dieser Fragen, beziehungsweise der Versuch einer diesbezüglichen Antwort soll Inhalt der folgenden Ausführungen sein, die eine Übersicht dessen bieten mögen, was durch verschiedene Methoden der Untersuchung bisher eruiert werden konnte; dabei wollen wir uns nicht verhehlen, daß wir in vielfacher Richtung zunächst nur mit Wahrscheinlichkeiten abschließen müssen.

Ad 1. Es ist eine Eigentümlichkeit der menschlichen Plazenta, welche dieselbe nur noch mit der der Primaten teilt, daß eine ganz enorme Erweiterung der mütterlichen Blutbahnen zum »Zwischenzottenraume« stattfindet, während bei den übrigen Formen der Säugerplazenten die mütterlichen Blutwege durch schmale Gefäße dargestellt werden. Diese Bauverhältnisse der menschlichen Plazenta an sich bedingen es schon a priori, daß die fötalen Zotten, welche in die großen mütterlichen Blutsinus eintauchen, aus dem maternen Blute die zum Aufbau des Embryonalleibes notwendigen Stoffe aufnehmen müssen. Dagegen tritt die Aufnahme von Drüsensekret und von Zerfallsprodukten des mütterlichen Schleimhautgewebes, wie wir dies bei der diffusen Halbplazenta der Prosimier, der multiplen Halbplazenta der Wiederkäuer, der gürtelförmigen Plazenta der Raubtiere in ausgedehntem Maßstabe beobachten können, bei der menschlichen Plazentation mehr in den Hintergrund; die Beziehungen der Zotten zum Drüsenapparat der Uterusschleimhaut, die sonst so auffällige sind, erscheinen hier völlig aufgehoben. Dementsprechend vermissen wir auch die starke Fettinfiltration der Drüsenepithelien, die in so ausgedehntem Maße beispielsweise bei der Plazentation der Stute oder des Hundes angetroffen wird, wo das Epithel der tiefen Drüsenschicht von Fett reichlich durchsetzt ist, welches sich dem Kammerinhalt als Bestandteil der Embryotrophe zugesellt, wo fernerhin in der Umgebung der Drüsen Fettröpfchen und zahlreiche fettführende Wanderzellen lagern. Eine starke Durchsetzung mit Fettröpfchen zeigen bei der menschlichen

Plazentation nur die zu Deziduazellen umgewandelten Bindegewebs-elemente der Uterusmukosa, deren fettige Bestandteile in dem Maße, als bei dem Fortschreiten der Plazentarentwicklung maternes Schleimhautgewebe dem Zerfalle anheimgegeben wird, von der Zottenoberfläche aufgenommen und verarbeitet werden können. Diese Fettmengen, welche wohl nur in den ersten Stadien der Entwicklung der menschlichen Plazenta in Betracht kommen, stellen aber nur ein verschwindend kleines Kontingent dar gegenüber jenen Quantitäten von Fett, welche von der Zottenoberfläche aus dem sie umspülenden mütterlichen Blute aufgenommen werden. Somit sind wir vor die Frage gestellt, in welcher Form das Fett im Blute vorhanden sei. Während im Chylus das Fett in Gestalt einer äußerst feinen Emulsion nachzuweisen ist, tritt beim Übertritte des Chylus ins Blut eine Metamorphose des Fettes ein, derart, daß dieses rasch zum Verschwinden gebracht wird. Dieser Vorgang der Lösung des Fettes im Blute, mit der Bestimmung, aus den suspendierten Tröpfchen »eine filtrierbare und dialysierbare Zwischenform zu bilden, vermittels welcher die Fette aus dem Blute in die Gewebe transportiert werden können«, wird von Connstein und Michaelis auf eine, den roten Blutkörperchen innewohnende, den Fermentwirkungen analoge Funktion zurückgeführt, wobei aber eine eigentliche Spaltung der Fette in Fettsäuren und Glyzerin nicht hervorgerufen wird; was aus den Fetten bei der genannten Umwandlung resultiert, ist vielmehr völlig ungewiß. Über die Tatsache, daß Blut imstande ist, Chylusfette zum Verschwinden zu bringen, sind wir somit trotz der Erkenntnis einer »lipolytischen« Funktion der roten Blutzellen nicht hinausgekommen. Auch über den quantitativen Fettgehalt des Blutes herrscht keine Übereinstimmung in den Angaben der Autoren; Engelhardt und Schultz geben ihn mit höchstens 0·2 bis 0·3% an, dagegen findet Bönninger 0·7—1·4% (Zeitschrift für klinische Medizin. Bd. XLII). Ferner sind im Blute Seifen und Lezithin gefunden worden.

Außerdem ist von Henriot (Compt. rend. de la Soc. biol. 48, 54) im Blutserum sowohl des Erwachsenen als des Neugeborenen eine Lipase nachgewiesen worden, welche Butyrin zerlegt und nach seinen Angaben auch Neutralfette in die Komponenten zu spalten imstande ist; seine Angaben finden in den Untersuchungen von A. Clerc (Contribution à l'étude de quelques ferments solubles du serum sanguin, Paris 1902) eine vollinhaltliche Bestätigung, andere Autoren (Arthus, Doyon und Morel) hingegen lassen die Spaltung bloß für das Butyrin gelten (Compt. rend. de la Soc. biol. 54).

Ad 2. Sind nach dem Vorhergehenden die Angaben in der Literatur betreffs der Form, in welcher das Fett im Blute kreist, durchaus nicht übereinstimmende, so wachsen nun die Schwierigkeiten angesichts der Frage nach der Art, in welcher die Fette vom Chorionepithel aufgenommen werden. Daß die Fetttröpfchen, welche wir im Zottenmantel nachweisen können, tatsächlich resorbiertem Nährmaterial entstammen, können wir nach dem Vorhergehenden, wo schon die aprioristische Wahrscheinlichkeit dafür spricht, daß dem wohl so sein müsse, mit voller Bestimmtheit weiterhin daraus deduzieren, daß es gelingt, körperfremde Fette im Fötalleib zum Ansatz zu bringen (wie später dargelegt werden soll), wenn diese Fette an das Tragetier verfüttert wurden; damit ist zur Evidenz erwiesen, daß die Fette, beziehungsweise die Fettsäuren die Plazenta passiert haben mußten. Ob wir nun in den durch die Osmiumsäure beziehungsweise durch die Azofarbstoffe innerhalb der Plazentarzotte markierten Fettpünktchen das Triglyzerid oder die Fettsäure vor uns haben, ist nach dem histologischen Bilde allein nicht zu entscheiden; Fettsäuren sowohl als ihre Glyzerinester verhalten sich in gleicher Weise zu den genannten, behufs ihres Nachweises angewandten Reagentien. Und was die Art und Weise anbelangt, wie das Fett in den Epithelsaum eindringt, ob in Lösung oder in fein molekularer Verteilung, so sehen wir uns hier derselben Fragestellung gegenüber wie bei den gleichen Vorgängen am Darmepithel. Bezüglich der Fettresorption im Darme herrschen auch gegenwärtig noch trotz eifrigster Forschung weitgehende Differenzen in den Ansichten der Autoren, und die Gegensätze auf diesem vielumstrittenen Gebiete werden durch nichts besser illustriert als durch die folgenden Äußerungen einiger hervorragender Vertreter.

Neumeister (Lehrbuch der physiologischen Chemie. 1897): »Die Veränderung der Fette im Darmkanal ist vorwiegend physikalischer Natur, während chemische Umsetzungen wohl stattfinden, aber quantitativ in den Hintergrund treten. Denn im Gegensatz zu allen übrigen Nährstoffen werden die Fette im Darmkanal nur teilweise in Lösung gebracht, da zu ihrer Resorbierbarkeit schon eine feine Verteilung in den Flüssigkeiten des Darmtraktes genügt; sie unterscheiden sich also von allen übrigen Nährstoffen durch die Eigenheit, in ungelöstem Zustande als Emulsion feinster Tröpfchen resorbierbar zu sein. Es wird zweifellos bei weitem die Hauptmasse der Fettnahrung in unzerlegtem Zustand resorbiert; nur ein kleinerer Anteil der Fette unterliegt durch das Steapsin des Pankreassekretes einer Spaltung in Glyzerin und Fettsäuren, welch letztere, an Alkali gebunden, als Seifen zur Aufsaugung gelangen.«

Exner (in Pflügers Archiv, Bd. LXXXIV): »An den Epithelzellen gewahrt man die kleinsten Fettröpfchen innerhalb des dem Darmlumen zugewendeten Anteiles; sie setzen sich offenbar, indem sie die Zelle passieren, allmählich zu größeren Tropfen zusammen.« »Lösungen gehen durch allerlei Epithelien, Fett in größerer Menge speziell durch das Dünndarmepithel. Sollte es da Zufall sein, daß gerade nur das Dünndarmepithel jenen eigentümlichen, in seinem Aussehen vielfach wechselnden Saum besitzt, der bei seiner Zusammensetzung aus palisadenartig nebeneinandergereihten lebendigen Stäbchen doch wohl die Bedeutung eines nach Umständen auslesenden Siebes haben muß? Sollte dieses Septum nicht in Beziehung zum Nahrungsmittel stehen müssen, dessen Resorption wesentlich im Dünndarm geschieht?«

Nach Pflüger (dessen Archiv, Bd. LXXX—XC) kommt überhaupt kein ungespaltenes Fett zur Resorption, sondern alles Fett muß vorher erst in Glyzerin und Fettsäuren gespalten werden; die vorhergehende Emulsionsbildung bezweckt nur, das Fett den fettspaltenden Agentien durch Darbietung einer möglichst großen Oberfläche zugänglicher zu machen. So bilden also auch die Fette keine Ausnahme von dem allgemein gültigen Satze: »Alle Assimilation ist Hydrolyse, alle Resorption Hydrodiffusion« (Pflüger).

Kehren wir nun zu den Vorgängen zurück, welche sich im Chorionepithel im Sinne einer Fettaufnahme abspielen, so rekapitulieren wir zuvörderst eine Beobachtung, die besonders deutlich an der Plazenta der ersten Monate zu machen ist, die Tatsache nämlich, daß Fetttröpfchen in dem Randsaume des Syncytiums im allgemeinen nicht zu sehen sind, wenn auch in dem die Zotte umspülenden mütterlichen Blute osmierte Pünktchen zwischen den zelligen Elementen des Blutes hervortreten. Es ist daher wohl die Annahme berechtigt, daß das Fett entweder in gelöster, verseifter Form oder zum mindesten in äußerst fein verteiltem Zustande resorbiert wird, und daß es fernerhin dort, wo es im Epithel oder im Inneren der Zotte selbst in Gestalt von Tröpfchen erscheint, erst sekundär als Neutralfett ausgeschieden ward oder aus feinstmolekularer Verteilung zu größeren Tropfen zusammenfloß. Da wir nun über das Ausgangsmaterial, die Modifikation, in welcher das Fett im Blute kreist, nicht genau orientiert sind, so ist es von vornherein scheinbar müßig, darüber diskutieren zu wollen, ob der Aufnahme ins Chorionepithel eine tiefergreifende Spaltung des Fettes vorangeht oder ob das Fett in der Gestaltung, in welcher es im Blute zu finden ist, geeignet ist,

das Epithel zu passieren. Eine Reihe von Tatsachen spricht aber zugunsten der vorhergehenden Spaltung. Hier muß ich der Besprechung eines weiterhin zu nennenden Versuches vorgreifen. Es gelang nämlich nicht, nach voraufgegangener Verfütterung von mit Sudan- oder Alkannarot gefärbten Fetten an trächtige Tiere derartig gefärbtes Fett im Unterhautbindegewebe der Föten zum Ansatz zu bringen, was wohl hätte eintreten müssen, wenn das Fett ohne chemische Beeinflussung von seiten des Plazentargewebes in den Fötus übergegangen wäre; denn das Fett der Muttertiere hatte stellenweise diesen Farbenton angenommen. Das Fett der Föten aber blieb stets ungefärbt, war auch die Dauer der Fütterung eine vielwöchentliche gewesen. Fernerhin sah ich an der menschlichen Plazenta, wenn der Graviden mit Sudan gefärbtes Fett gereicht worden war und der Farbstoff im mütterlichen sowohl, als im kindlichen Blute ungemein deutlich und intensiv sich markierte, im Gewebe der Chorionzotte selbst, im Epithel und im Stroma nur ungefärbtes Fett. Unter diesen Umständen schien es daher wünschenswert, darüber ins Klare zu kommen, ob tatsächlich im Plazentargewebe derartige fettspaltende Agentien nachgewiesen werden können. Da es nun aber kaum gelingt, die Plazenta frei von maternem Blute zu erhalten, und somit die auftretende Fettspaltung möglicherweise als ein Effekt der dem Blute innewohnenden Fermente hätte angesehen werden können, so griff ich vorderhand zu einem Hilfsversuch in der von Nencki und Lüdy (Archiv für experimentelle Pathologie. Bd. XX) angegebenen Weise: Wenn auch ohne spezielles physiologisches Interesse, ist die Spaltung des Salols in seine Komponenten ein Beweis dafür, daß dem betreffenden Enzym die Fähigkeit, Ester zu spalten, ganz allgemein zukommt. Man kann sich nun mit Leichtigkeit davon überzeugen, daß dem Plazentargewebe diese Fähigkeit in ganz exquisitem Maße zukommt, daß die Reaktion schon bei Zimmertemperatur in wenigen Stunden eintritt und im Brutschrank bezüglich des Eintretens und des Ablaufes der Spaltung eine wesentliche Förderung erfährt. Kann es somit wohl auch als wahrscheinlich betrachtet werden, daß Fette, soferne dieselben nicht ohnehin als Seifen das Chorionepithel passieren, einer Spaltung in Fettsäuren und Glyzerin vermöge der Eigenfermente der Plazenta unterliegen, so sind wir über den Umfang, in welchem derartige Spaltungen tatsächlich stattfinden, völlig ununterrichtet.

Es spielt sich hiermit bei dem Resorptionsvorgang nicht ein einzelner Prozeß ab; vielmehr muß derselbe in eine Reihe von Teilvorgängen zerlegt werden, als deren Resultat der Fettransport (beziehungsweise die Fettspeicherung) im Bereiche der Zotte anzusehen ist.

Ad 3. Zu den Kräften übergehend, welche die Resorption in der Plazenta vermitteln, betreten wir abermals ein strittiges Terrain. Gegenüber den Versuchen, die Resorption im allgemeinen auf physikalisch-osmotische Vorgänge zurückzuführen, haben eingehende Untersuchungen (Voit, Heidenhain) zu der ziemlich allgemein akzeptierten Anschauung geführt, daß hier kein derartig einfacher Prozeß vorliegt, sondern vielmehr eine aktive Tätigkeit der zelligen Elemente der verdauenden Oberfläche. Die Bedeutung dieser zunächst von Hoppe-Seyler betonten hervorragenden Tätigkeit des lebendigen Protoplasmas für die Resorption kann nun wohl als gesichert angenommen werden, und überall, wo Resorption stattfindet, nimmt die Epithelzelle, als Einzelorganismus betrachtet, kraft der ihr innewohnenden Fähigkeiten an ihrer Oberfläche die erforderlichen Nährstoffe auf, welche vorher erst verändert werden mußten, um aufnahmsfähig zu werden. Betrachtete man früher die Darmschleimhaut als das einzige, im großen Stile resorbierende Organ, so haben wir nun kraft der angeführten Argumente in der Chorionzotte ein weiteres assimilierendes und resorbierendes Organ kennen gelernt.

Allerdings besteht zwischen den beiden genannten Organen ein wesentlicher Unterschied. Die Darmzotte der höheren Säugetiere erhält durch die Tätigkeit der großen Anhangsdrüsen die Fermente geliefert, welche die Nährstoffe in assimilationsfähige Form bringen; das Chorionepithel hingegen stellt selbst den Träger dieser wirksamen Stoffe dar. Diese Substanzen, welche also vom Chorionepithel geliefert werden, treten dann in Wechselwirkung mit bestimmten gelösten und korpuskulären Elementen des umgebenden Blutes, und zwar entweder durch Kontakt-, also Oberflächenwirkung, oder indem wohl geringe Mengen dieser Fermente nach außen hin diffundieren. Die Assimilation der nun in bestimmtem Sinne umgeformten Nährstoffe besorgt dann wieder das Zottenepithel. Hier ist somit bereits ein höherer Typus der Nahrungsaufnahme entwickelt als beispielsweise bei den Amöben, mit denen ja das Syncytium sonst mannigfache morphologische Ähnlichkeit hat: die Amöbe zeigt eben die primitivste Form der Ernährung mit festen stofflichen Partikelchen, welche sie umfließt und in ihr Inneres aufnimmt, dem Syncytium geht diese Fähigkeit, korpuskuläre Elemente direkt aufzunehmen, ab.

Die sterische Konfiguration der Zelle, welche aus zahllosen fermentartigen, kolloiden Körpern zusammengesetzt ist, die nach Hofmeister nur durch die Gegenwart trennender Wände vor der gegenseitigen Einwirkung und Zerstörung geschützt werden, bedingt es ferner, daß

6*

unabhängig voneinander eine Reihe enzymatischer Vorgänge gleichzeitig hier ablaufen kann. Dabei herrscht am Plazentar-Zottenepithel eben so wie am Epithel der Dünndarmzotte absolute Gleichförmigkeit; auch an der in lebhaftester Resorption befindlichen Zotte merkt man keine wesentliche morphologische Veränderung des Randsaumes, höchstens vermag darauf die wechselnde Höhe des Stäbchensaumes, die mehr oder minder deutliche Markierung der einzelnen Bürstenhaare bezogen werden. Dort, wo das Syncytium die sproßartigen Fortsätze ausschickt, müssen aber jedenfalls die Resorptionsvorgänge besonders intensive sein; denn da ist die Anhäufung der Fett- und Eisenkörnchen die allerdichteste.

Da nach den Untersuchungen von Krönig und Füth, Matthes, Resinelli und Zangemeister zwischen Mutter und Kind osmotisches Gleichgewicht herrscht, die Vorgänge der Osmose uns die Resorption des Chorionepithels somit nicht zu erklären imstande sind, so sind wir im analogen Sinne, wie dies Heidenhain fürs Darmepithel betont, genötigt, eine besondere physiologische, demselben innewohnende Triebkraft anzunehmen, die an das Leben des Epithels geknüpft ist, und die wir uns als Kraft vorstellen müssen, welche aktiv Stoffe aus dem umspülenden Blute aufnimmt und dieselben gleichfalls aktiv in die Gewebsspalten, beziehungsweise in die Kapillaren des Zottenstromas hinüberleitet. Allerdings sind die Bezeichnungen »lebendes Epithel« und »physiologische Triebkraft« nur der Ausdruck allgemeiner Vorstellungen über eine Summe unbekannter Geschehnisse in der lebenden Organisation; sie sind aber erforderlich, um damit die Erkenntnis zu beleuchten, daß die hier in Frage kommenden Vorgänge nicht ausschließlich auf physikalischen und chemischen Prozessen beruhen, sondern die Tätigkeit des lebenden Gewebes zur Voraussetzung haben.

Neben dieser physiologischen Triebkraft nimmt nun Heidenhain für das Darmepithel auch eine physikalische an. Der letzteren verhalf insbesondere Hamburger durch höchst bemerkenswerte Untersuchungen zu weiterem Interesse. Er zeigte nämlich, daß die Resorption im lebenden Darm in hohem Maße vom intraintestinalen Drucke abhängig sei, und gelangte zur Vorstellung, daß Flüssigkeiten durch molekulare Imbibition in die Epithelzellen aufgenommen werden und weiterhin durch kapillare Imbibition durch die Bindegewebsspalten der Mukosa hindurch in die Kapillar- und Lymphgefäße gelangen. Die Diffusion sei von der Natur der zur Aufsaugung dargebotenen Stoffe abhängig und von den Durchgängigkeitseigenschaften der Schleimhaut, vor allem des Epithels; dasselbe zeigt Permeabilitätsunterschiede

in beiden Richtungen. Die verschiedenen physikalischen und chemischen Eigenschaften der lebenden Membram haben einen bedeutenden Einfluß auf die von den Triebkräften herbeigeführten Resorptionsvorgänge »und die Lebensvorgänge selbst modifizieren die betreffenden Eigenschaften in mannigfacher Weise«. Schließlich ist im Darm noch eine weitere Triebkraft tätig, die Saugkraft der Zotten (Hamburger).

Inwieweit derartige physikalische Kräfte neben den spezifisch physiologischen Wirkungen der zelligen plazentaren Elemente in dem vitalen Getriebe der Chorionzotte zur Geltung kommen, muß zunächst dahingestellt bleiben. Immerhin könnte man der Erwägung Raum geben, daß durch den fötalen Kreislauf in den randständigen Gefäßschlingen der Zotte eine Art Saugkraft zustande kommen mag, und zwar vermöge der Druckdifferenz zwischen dem rasch zirkulierenden kindlichen und dem durch die plötzliche Verbreiterung des Strömungsgebietes mehr träge dahinfließenden mütterlichen Blute und vermöge der durch die fötale Zirkulation in den Gefäßschlingen zur Geltung kommenden Zentrifugalkraft.

Ad 4. Die Leitungsbahnen des Fettes, nachdem dasselbe das Chorionepithel durchwandert hat, lernen wir dadurch kennen, daß wir die durch die Osmiumwirkung markierten Fetttröpfchen in das eigentliche Zottengewebe hinein und in dessen gewebliche Fortsetzungen verfolgen. Wir lernten die parenchymatischen Zellenzüge der Chorionzotte als diejenigen Bahnen kennen, auf denen vornehmlich die feinverteilten Fettstäubchen reihenweise ins Zotteninnere zu verfolgen sind, machten aber die Beobachtung, daß auch in den von diesen Bindegewebszügen begrenzten lichten Räumen Fettröpfchen zu finden sind. Wir gehen jetzt einen Schritt weiter und untersuchen die Membrana chorii, die Matrix der Zottenbäumchen. Hier begegnen wir dem ganz gleichen Bilde: Abermals sind die Fettröpfchen entlang den parallel verlaufenden Bindegewebszügen angeordnet, der lamellöse Bau bedingt hier eine Übereinanderschichtung mehrerer, in gestreckt wellenförmiger Richtung verlaufender, fettführender Züge; die eingestreuten zelligen Elemente sind wesentlich an der Fettspeicherung beteiligt. Recht merkwürdig sind ferner die Verhältnisse am Nabelstrang; dieselben mögen an einer Abbildung (Tafel III, Fig. 9) illustriert werden. Der Schnitt ist durch die Wurzel des Nabelstranges einer dreimonatlichen Plazenta gelegt, dort, wo sich derselbe in die Plazenta einpflanzt. Es lassen sich an demselben drei Zonen unterscheiden: In der inneren, zentralen, dem intervillösen Raume anliegenden Zone begegnen wir einer mehrschichtigen Lage polygonaler oder mehr ovaler Zellen, welche mit Fett so dicht

beladen sind, daß sie bei Lupenvergrößerung einen kontinuierlichen geschwärzten Ring zu formieren scheinen; ferner eine periphere Schicht, wo wieder zellige, feinverteiltes Fett führende, vorwiegend sphärische Elemente die Hauptmasse des Gewebes darstellen, dann eine breite intermediäre Zone mit konzentrisch angeordneten, sich untereinander verflechtenden Bindegewebszügen, die vielfach an die Gewebsformation des Choriongewebes erinnern und gleichfalls fein verteiltes Fett entlang ihrer Verlaufsrichtung führen. An dem reifen Nabelstrang sind es insbesondere die peripheren Schichten, welche in ihren Lamellenzügen grobkörniges Fett erkennen lassen; gegen die Nabelgefäße hin sind die Fettstäubchen zarter.

Sollten wir nun aus diesen Befunden irgend welche Folgerungen ableiten, so müssen wir zuerst gestehen, daß wir über die physiologische Dignität der einzelnen Räume im Choriongewebe, ob dieselben als Saftspalten oder echte Lymphräume aufzufassen sind, keine bestimmte Aufklärung vorderhand besitzen. Wir müssen fernerhin daran erinnern, daß ein Gewebe durch eine Ansammlung von Fett nicht sofort auch als aktive Leitbahn gekennzeichnet ist, wenn auch diese Speicherung im Zusammenhange mit der Stoffwanderung steht. Ein derartiges transitorisches Magazinieren von plastischen Stoffen kommt vielfach in den Wanderbahnen sowohl im Haushalte des tierischen als des vegetabilischen Organismus vor, in kausalem Zusammenhange mit den jeweiligen Bauverhältnissen. Schließlich muß ja jede lebenstätige Zelle und jedes Gewebe zur Fortleitung von Nährstoffen befähigt sein. In den spezifisch assimilatorischen Organen sind wir aber behufs Studiums der Leitbahnen genötigt, uns zunächst an das zu halten, was wir unter dem Mikroskop beobachten können, und den transitorisch gespeicherten Verbindungen eine Funktion in dem Wanderungsprozesse zuzuschreiben. Welche Umlagerungen dann in den magazinierten Nährstoffen vor sich gehen, bevor dieselben schließlich in die fötalen Blutbahnen gelangen, entzieht sich zunächst einer sicheren Erkenntnis.

Ad 5. Ob sich die Art des im Fötalleib aufgespeicherten Fettes durch bestimmte Anordnungen in der Auswahl des Nahrungsfettes der Mutter beeinflussen läßt, werden wir dann erfahren, wenn wir imstande sind, die betreffenden Fette durch eine Marke kenntlich zu machen; dazu können nun bestimmte, leicht erkennbare Färbungen der Fette in Anwendung gezogen werden oder Versuche mit Fetten, denen spezifische chemische Reaktionen zukommen. In diesem Sinne geplante Versuche wurden nun in größerem Umfange an trächtigen

Meerschweinchen angestellt. Zweimal konnte ich derartige Untersuchungen auch an der schwangeren Frau ausführen.

Hier lasse ich zunächst den Gang des letzteren Verfahrens folgen: Einer Patientin, bei welcher die intravaginale Fixation des Uterus ohne Tubenresektion vor Jahren gemacht worden und die nun zur Sectio caesarea vaginalis im fünften Graviditätsmonate bestimmt war, wird 10—6 Stunden vor der Operation in zweistündigen Intervallen je eine Kapsel mit Sudan III tiefrot gefärbten Fettes verabreicht. Während der Operation erscheint das mütterliche Blut durch den Farbstoff in ganz charakteristischer Weise gefärbt. Das Blut des Fötus zeigt die analoge Färbung; besonders intensiv dunkelrot ist das Mark der spongiösen Knochen. Die mikroskopische Untersuchung der Plazenta zeigt die fötalen Kapillaren wie mit einer löslichen Injektionsmasse durch den Farbstoff injiziert; dagegen ist das Fett im Zottenmantel ungefärbt geblieben.

Aus den Protokollen über die Tierversuche hebe ich hervor:

Versuch 1. Einem trächtigen Meerschweinchen werden täglich 8 *g* mit Sudan dunkelrot gefärbten Olivenöls per os eingegossen; die sonstige Nahrung besteht ausschließlich aus Grünfutter. Am 14. Versuchstage werden vier reife Junge geworfen. Im Blute derselben ist der Farbstoff deutlich zu erkennen. Das subkutane Fett, ebenso das perirenale und das Fett im Mesenterium ist farblos, beziehungsweise von der gewöhnlichen lichtgelben Färbung.

Versuch 2. Gleicher Versuch mit dem durch Alkannarot gefärbten Olivenöl gibt analoges Resultat wie der vorhergehende. Dauer der Fütterung zwölf Tage. Die Föten waren durch Ertrinken getötet worden. Die infolge des Erstickungstodes auftretenden Ekchymosen in den Geweben sind durch den Farbstoff spezifisch gefärbt.

Versuch 3. Stearinsäure, die auf dem Wasserbade geschmolzen und durch Eintragen von Sudan beziehungsweise von Alkannarot gefärbt worden, wird an trächtige Meerschweinchen durch 20 Tage verfüttert. Drei Tage vorher war den Tieren nur Wasser, aber keine Nahrung gereicht worden. Am 20. Fütterungstage werden durch Laparotomie die Föten gewonnen. Während das subkutane Gewebe der Muttertiere eine distinkt rötliche Färbung trägt, ist das Fettgewebe der Föten völlig ungefärbt. Dagegen ist im Fötalblute wieder der Farbstoff nachweisbar. Der Schmelzpunkt des fötalen Fettes ist gegenüber dem Schmelzpunkte des Fettes von Kontrolltieren nicht wesentlich verschieden.

Versuch 4. Fütterung mit Sesamöl. Beginn des Versuches am 9. Juni. Laparotomie am 28. Juni. Aus den nun nahezu reifen Föten wird durch Ausschmelzen, beziehungsweise durch Verreiben mit Gipspulver und folgende Ätherextraktion ein Fett gewonnen, in welchem die Boudoinsche, für Sesamöl charakteristische Reaktion (Rotfärbung nach Zusatz von Furfurol und Salzsäure) negativ ausfällt. Aber auch in dem aus dem Unterhautbindegewebe und dem Netz des Muttertieres gewonnenen Fette verläuft die Reaktion negativ, obwohl im ganzen 180 cm^3 des Öles verfüttert worden waren.

Versuch 5. Fütterung eines trächtigen Meerschweinchens mit Grünfutter und 10 *g* 10%igem Jodipin pro Tag. Dauer der Verfütterung zehn Tage. Die Föten werden in zerkleinertem Zustand auf dem Wasserbad getrocknet, auf dem Wiesneggschen Apparate unter Zusatz von kohlensaurem Natron im Überschuß verascht. In der Asche ist Jodnatrium in Spuren nachweisbar.

Versuch 6. Gleiche Versuchsanordnung. Das aus den Föten durch Extraktion im Soxhletschen Apparate gewonnene Fett enthält spurenweise Jod.

Versuch 7. Experimente mit Verfütterung von Kokosfett an trächtige Tiere. Drei Meerschweinchen erhalten, nach vorheriger Einschaltung von einigen Hungertagen, täglich außer Grünfutter je 10 *g* flüssigen Kokosfettes pro Tag. Beginn des Versuches am 4. Juli. Am 20. Juli wirft das erste Versuchstier; am 25. die beiden anderen. Das Kokosfett wurde deshalb verwendet, weil seine chemische Konstitution eine ganz differente von den übrigen Fetten ist; der Hauptsache nach besteht es nämlich aus den Triglyzeriden der Laurin- und Myristinsäure, während Tripalmitin, wenn überhaupt, so nur in ganz untergeordneter Menge darin vertreten ist. Gelang es nun, die dem tierischen Organismus völlig fremde Laurinsäure im Fette der Föten nachzuweisen, so war damit der Beweis erbracht, daß erstens Fette, respektive Fettsäuren tatsächlich die Plazenta passieren und zweitens, daß durch eine bestimmte Auswahl in den dem Muttertiere gereichten Fetten eine gewisse Einflußnahme auf die chemische Konstitution des fötalen Fettes möglich sei. Der Nachweis der Laurinsäure wurde nun in folgender Weise geführt: Die lebend geborenen, sofort durch Ertränken getöteten Tiere wurden zerkleinert, auf dem Wasserbade getrocknet, im Soxhletschen Ätherextraktionsapparat durch mehrere Tage behandelt. In das auf diesem Wege gewonnene, mit Alkohol und Ätzkali verseifte Fett wird, nachdem der Alkohol vertrieben, behufs Abscheidung der Fettsäuren Salzsäure eingebracht. Aus dem in dieser Weise hergestellten

Fettsäurekuchen werden durch Destillation mit Wasserdampf die mit demselben flüchtigen Fettsäuren gewonnen. Durch fraktionierte Ausfällung deren alkoholischer Lösung mit essigsaurem Baryum, wobei die Laurinsäure als erste ausfällt, konnte nun diese in ansehnlicher Menge rein dargestellt werden.

Welche Schlüsse dürfen nun aus diesen Versuchsresultaten abgeleitet werden? Fürs erste liegt die Bedeutung des positiven Nachweises der Laurinsäure darin, daß chemische Untersuchung und mikroskopische Beobachtung in gleichem Sinne dafür sprechen, daß Fette beziehungsweise Fettsäuren die Plazenta zu durchdringen vermögen. Ist dies allerdings schon von vornherein im höchsten Grade wahrscheinlich, da die Mehrzahl der Vertreter der physiologischen Chemie Fett im Tierkörper nur wieder aus Fettkomponenten ableiten und somit das Körperfett bezüglich der Genese auf das Nahrungsfett zurückführen, so wird durch die genannte Beobachtung diese aprioristische Annahme zur völligen Gewißheit, gegenüber der Minderzahl der Anhänger der Lehre von Fettbildung aus Eiweiß. Der negative Ausfall des Versuches mit der Sesamölfütterung schien allerdings zunächst in anderem Sinne zu sprechen. Da müssen wir aber fragen, worauf die Boudoinsche Probe zur Erkennung einer Sesamölbeimengung zu anderen Fetten beruht; da erfahren wir denn, daß diese Reaktion durch einen, in geringen Mengen im Sesamöl enthaltenen, alkohollöslichen, ölartigen Körper bedingt sei. Wenn es also nicht gelingt, diese Reaktion im fötalen Fette zu erhalten, so beweist dies eben nur, daß dieser ölartige, nicht näher definierte Körper im fötalen Fette überhaupt nicht oder nicht in der Form, wie er die Reaktion veranlaßt, vorhanden sei. Zu mannigfachen chemischen Umsetzungen kommt es eben, wie wir aus verschiedenen Beobachtungen entnehmen können, beim Durchgange der Fette durchs Plazentargewebe. Von Wichtigkeit ist hier ein Versuch, der von Ahlfeld herrührt. Zur Ermittlung der Frage nach dem Übergang geformter Elemente von Mutter auf Kind untersuchte derselbe zwölf Stunden nach vorhergehender Fettfütterung das materne Blut und fand auf dessen Oberfläche bei der Gerinnung eine dicke Fettschicht; im fötalen Blute sah er keine Spur einer derartigen Abscheidung. Die chemische Untersuchung ergab den Fettgehalt des maternen Blutes etwa zehnmal so groß als den des kindlichen. Daraus glaubte Ahlfeld den Schluß ableiten zu sollen, daß »damit festgestellt sei, daß auch die äußerst feinen Fettmoleküle nicht durch die plazentare Scheidewand hindurchwandern«. Wenn es nun auch nach den histologischen Bildern von

der menschlichen Plazenta kaum anzunehmen ist, daß Fettröpfchen auch als feine Emulsion in größerem Maßstabe als solche die Plazenta passieren, so ist doch anderseits der Übergang von Fettsäuren von Mutter auf Kind an der Hand der histologischen Untersuchungsmethoden und der chemischen Forschungsergebnisse über allen Zweifel sichergestellt und dadurch die Bedeutung des angeführten Versuches weit in den Hintergrund gerückt. Das vom Darme resorbierte Fetttröpfchen macht eben auf seinem langen Wege durch die Chylusbahnen, dann insbesondere aber bei seinem Eintreffen in den mütterlichen Blutgefäßen und dem Passieren der Chorionepithelien eine Reihe metabolischer Wandlungen durch, die es seiner ursprünglichen Beschaffenheit zum Teil entkleiden.

Beim Wegfall der in der Plazenta stattfindenden chemischen Umsetzungen der Fette hätte es auch gelingen müssen, durch Farbstoffe tingiertes Fett zum Ansatz zu bringen, wie es ja bei gleicher Versuchsanordnung sonst im Organismus mannigfach gelingt. Daß also das aus dem Verdauungstrakte aufgenommene, im mütterlichen Blute zirkulierende Fett hier noch keine Dissoziierung vom Farbstoffe eingegangen sein kann, wird durch die Ablagerung spezifisch gefärbten Fettes in den maternen Fettlagern bewiesen; gelingt diese Speicherung gefärbten Fettes im fötalen Organismus trotz lange fortgesetzter Fütterung nicht, dann muß durch einen tiefergreifenden chemischen Prozeß eine Spaltung und damit eine Trennung vom Farbstoffe vorhergegangen sein. Der im fötalen Blute mit Leichtigkeit nachweisbare Farbstoff kann dann nach Verseifung einer gewissen Menge des Fettes mit dieser Seifenlösung oder mit Glyzerin, welches dem Farbstoff als Lösungsmittel dient, in die fötalen Gefäße gelangt sein.

Von der Physiologie der Fettverdauung im Darme ist es bekannt, daß im allgemeinen Fette mit niederem Schmelzpunkte leichter aufgenommen werden als solche mit hohem Schmelzpunkt (Munk, Arschink). Einige Fette, wie Paraffin, gelangen überhaupt nicht zur Resorption (v. Hansen). So bleibt also bezüglich der Zusammensetzung des tierischen Fettes ein bestimmter Grundstock als konstante Größe, während in weiterem Umfange doch eine gewisse Modifizierung, eine Abhängigkeit von der Qualität des Nahrungsfettes möglich ist. Sahen wir nun bei Gelegenheit der Eiweißassimilation durch die Plazenta, wie durch die abbauende Tätigkeit von Enzymen das Eiweißmolekül in indifferente Spaltungsprodukte zerlegt wird, aus denen sich dann durch Synthese wieder ein Eiweißmolekül aufbaut, welches aber bestimmte Merkmale trägt, wodurch es sich vom Ausgangsmateriale

unterscheidet, und sind wir dadurch zur Annahme gedrängt, die Kette der in der Plazenta ablaufenden Umsetzungen habe zum Zwecke, den Übergang von »artfremdem« Eiweiß zu verhindern, so sehen wir uns bei der Umwandlung der Fette durch die Tätigkeit der plazentaren Elemente vor eine gleiche Überlegung gestellt.

Die früher angeführten Versuche lehrten, daß es in gewissen Grenzen möglich sei, durch Schaffung bestimmter Bedingungen eine gewisse Einflußnahme auf die chemische Konstitution des Fötalfettes zu gewinnen, daß es aber nicht gelingt, in beliebigem Sinne diese Modifikation des fötalen Fettes herbeizuführen. Es bleibt auch hier eine gewisse Gesetzmäßigkeit in der Zusammensetzung der Fettlager zu recht, die eben nur in ganz bestimmter Richtung einer Änderung zugänglich ist.

Nicht ohne Interesse bezüglich des Vorganges der Umsetzungen der Fette zum Zwecke ihrer Verwertung für den fötalen Organismus sind einige vergleichende Untersuchungen von Leo Liebermann: Während der Bebrütung des Hühnereies werden aus dem Fette des Eidotters dauernd Fettsäuren abgespalten; es läßt sich ferner eine gewisse Regelmäßigkeit in den Zeitabschnitten, wann diese Zersetzungen am intensivsten stattfinden, konstatieren. Auch im keimenden Samen der Pflanzen finden Fettspaltungsvorgänge statt (Müntz). Die Fette, welche in den Samen als Reservestoffe zur Nahrung für den sich entwickelnden Embryo aufgespeichert sind, werden während dessen Entwicklung durch die Tätigkeit fettspaltender Fermente in ihre Komponenten zerlegt; und indem dieselben zum Aufbau des Keimlings verwendet werden, nimmt in gleichem Maße der Fettgehalt der Samen rasch ab (Sachs, Fleury, Sigmund, Hoyer und Wartenberg, Chemische Berichte. 1902, Bd. XXXV).

Im Interesse der Beantwortung der Frage, welchen Zwecken die aufgenommenen Fette im fötalen Organismus dienen, im besonderen aber zunächst, ob und in welchem Maße dieselben zum Aufbau der Organelemente desselben Verwendung finden, stellte ich eine systematische Untersuchungsreihe über den Fettgehalt der fötalen Organe an. Hier sollen nun die mikroskopischen Bilder beschrieben werden, welche in näher zu erörternder Weise gewonnen wurden, um die Verteilung von Fett in den einzelnen Organsystemen kennen zu lernen; die Beschreibung derselben soll zwar Einzelheiten bringen, soweit dieselben für die genaue Kenntnis der Verhältnisse und für

die Gewinnung eines Überblickes erforderlich sind, soll aber anderseits ein gewisses Maß — wie es mit Rücksicht auf den Umfang der übrigen Abschnitte geboten erscheint — nicht überschreiten. Aus dem Zusammenhalten und der Gegenüberstellung der einzelnen Befunde kann erst eine klare Vorstellung über die regionäre Fettverteilung resultieren.

Als Ausgangsmaterial für meine Untersuchungen stand mir eine größere Reihe einwandsfreier, tadelloser Objekte zur Verfügung. Dank dem Entgegenkommen einzelner Abteilungschefs war es mir ermöglicht, die Organe den Föten unmittelbar nach dem Erlöschen der Herztätigkeit derselben zu entnehmen, also lebenswarm zu fixieren. Durch genaue Untersuchung wurde jede Erkrankung der Mutter und weiterhin bei der Sektion jedwede störende Affektion des Fötus ausgeschlossen. So wurden also Föten verwendet, welche durch Sectio caesarea vaginalis gewonnen waren oder kurze Zeit nach der Geburt an Lebensschwäche zugrunde gingen, beziehungsweise solche reife Früchte, welche intra partum durch Asphyxie endeten. Zum Zwecke des Fettnachweises kamen die Organe in kleineren Stücken in Flemmings Lösung; hierauf folgte anfänglich die übliche Alkoholhärtung (nach gründlicher Auswässerung der Objekte), weiterhin Behandlung in Chloroform, Benzin oder Xylol und Einschließen in Paraffin. Es stellte sich aber dabei alsbald heraus, daß die in diesem Sinne gewonnenen histologischen Präparate weitgehende Verschiedenheiten in bezug auf den relativen Fettgehalt der Organe — insoferne derselbe morphologisch darstellbar erscheint — aufwiesen; und es war unschwer zu erkennen, daß daran das Verweilen der Objekte in den zur Präparation erforderlichen, die Fette in geringerem oder stärkerem Grade lösenden Agentien vorwaltend beteiligt sei, weil gerade das fötale Fett in denselben besonders leicht löslich ist und sich dadurch dem mikrochemischen Nachweis entzieht. Um diesen Faktoren aus dem Wege zu gehen, wurde daher späterhin bei unseren Untersuchungen ausschließlich die von Fischer ausgearbeitete Methode in Anwendung gebracht: Die Objekte werden nach Fixierung in Flemmings Lösung durch zwei Tage in fließendem Wasser ausgewaschen, dann mit dem Gefriermikrotom geschnitten, in organischen Fettfarbstoffen tingiert, kurz in Wasser abgespült und in Lävulose aufgehellt. Der für dieses Verfahren maßgebende Grundgedanke ist: durch die Fixierung die Fettkörnchen an Ort und Stelle zu binden, so daß sie beim nachträglichen Schneiden nicht mehr durch das Messer in eine fremde Schicht getragen werden können, und weiterhin durch Anwendung der organischen Fettfarbstoffe auch dasjenige Fett sicht-

bar zu machen, welches von der nur schwer und bloß oberflächlich bis zu einer gewissen Tiefe eindringenden Osmiumsäure nicht erreicht wird, beziehungsweise solches Fett, das Osmiumtetraoxyd überhaupt nicht reduziert und daher auch nicht den charakteristischen dunklen, dem osmierten Fett eigentümlichen Farbenton zeigt. Auch bietet der Vergleich der zentralen Partien des Schnittes, welche ausschließlich mit der organischen Fettfarbe tingiert sind, mit den peripheren, welche das Bild nach Osmiumwirkung demonstrieren, eine Handhabe hierfür, ob dies tatsächlich alles Fett ist, was in Osmium dunkelte. In diesem Sinne gewinnt man äußerst instruktive Bilder.

Als spezifisches Fettfärbemittel verwendete ich Fettponceau (Scharlach R) in 70%iger alkoholischer Lösung. Nach mannigfachen Versuchen gewann man die Überzeugung, daß folgende Methode der Bereitung der Farbstofflösung die vorteilhafteste sei, indem die Tinktion relativ rasch und intensiv erfolgte und weiterhin die sonst so störende Niederschlagsbildung im Präparate vermieden werden konnte: In die mit 70%igem Alkohol gefüllte Glasdose (höherprozentiges Alkohol ist zu vermeiden, da er einiges Fett lösen kann) wird der Farbstoff im Überschusse eingetragen, so daß er den Boden des Gefäßes in der Höhe von einigen Millimetern deckt; hierauf schüttelt man den Alkohol durch fünf Minuten kräftig durch und stellt nachher die Dose für zwei Tage in den Brutschrank. Dadurch resultiert eine tiefdunkelrote Flüssigkeit, die vor dem Gebrauche filtriert werden muß; sie färbt das vorhandene Fett markant und dauerhaft, wenn die Schnitte je nach der Affinität des Fettes zum Farbstoff eine halbe bis drei Stunden in der Farblösung gelegen haben. Eventuelle Gegenfärbung mit stark verdünnter Hämatoxylinsolution oder wässerigem Methylenblau hebt das Grundgewebe stärker hervor. Steht ein Brutschrank nicht zur Verfügung, so leistet die Herxheimersche Modifikation (70%iger Alkohol und Azeton zu gleichen Teilen des kalten ursprünglichen Lösungsmittels) gute Dienste.

Im folgenden seien nun einzelne Organe besprochen, wie sie sich bei genannter Präparationsmethode im histologischen Bilde darstellen.

Wir beginnen mit der Schilderung der Befunde am Herzen. Als Grundlage für die Untersuchung standen zehn Objekte aus dem dritten bis achten Schwangerschaftsmonate sowie 19 reife Föten zur Verfügung. So verschieden auch das histologische Bild der Muskelzüge entsprechend dem Grade der Entwicklung sein mag, stets kehrt der Befund von feinkörnigem Fett in denselben wieder, und es läßt sich zusammenfassend im allgemeinen der Schlußsatz aufstellen: die Menge der nachweisbaren Fettkörnchen nimmt progredient mit der

Entwicklung des Organes zu. Zur Veranschaulichung der Verhältnisse sollen einige der Untersuchungsbefunde herausgegriffen werden.

I. Fötus von 12 *cm* Länge, das Herz sofort nach stattgehabtem Abortus konserviert; Paraffinpräparat. Zarte Pünktchen — durch die Osmiumbehandlung geschwärztes Fett — in den Muskelelementen, insbesondere in der Gegend der Herzspitze; die Fettpünktchen lassen die Region um die Kerne frei, sind fast ausschließlich in den randständigen Partien nachweisbar. Nach Verweilen der mit den Paraffinschnitten beschickten Objektträger in Xylol durch sechs Minuten sind die osmierten Pünktchen verschwunden.

II. Fötus von 19 *cm* Länge; durch Sectio caesarea vaginalis lebend gewonnen. Paraffinschnitte. Die Fettkörnchen zart, dichter als im vorhergehenden Falle, häufig in Längsreihen angeordnet; durch Verweilen der Schnitte in Terpentinöl, Benzin oder Xylol entschwinden dieselben der Beobachtung. Dagegen nehmen die Fettpünktchen, wenn die Präparate nur wenige Sekunden behufs Befreiung vom Paraffin ins Xylol getaucht und mit Alkohol abgespült wurden, bei nachträglicher Behandlung mit organischer Fettfarbstofflösung die charakteristische dunkelbraunrote Nuancierung an. Größere oder kleinere Strecken der Muskelzüge erscheinen in den Paraffinschnitten auch bei sorgfältiger Behandlung frei von Fett.

III. Fötus von 29 *cm* Länge, lebend geboren. Unmittelbar nach Erlöschen der Herztätigkeit werden die Organe in Flemmings Mischung fixiert. Herstellung von Gefrierschnitten, welche nach obgenannter Methode weiterbehandelt werden. Mikroskopischer Befund: Man sieht eine ringförmige Randzone am Präparate, in deren Bereich die Muskelfasern im ganzen bräunlich verfärbt sind und in ihrer Substanz reichlich feinere und gröbere, runde Fettkörner enthalten. Von einer Querstreifung ist nichts zu erkennen. Mehr gegen die Mitte des Schnittes zu ändert sich die Farbe der Körnchen; dieselbe geht durch ein dunkles Braun in eine stetig mehr rötliche Schattierung über. Dann ist nur mehr der Rand des Fettkornes dunkel tingiert, den Inhalt stellt ein reines Rot dar. In der großen zentralen Partie des Präparates tragen die Punktreihen die reine, saturierte Rotfärbung, welche dem Fettponceau eigentümlich ist. Fettfreie Muskelzüge sind nirgends nachweisbar. Nur in bezug auf die Verteilung, auf die Reichhaltigkeit und auf die Größe der Fettkügelchen weisen die einzelnen Muskelzüge Verschiedenheiten auf. Querschnitte zeigen, wie die Bildungszellen der Herzmuskelfasern in ihrem äußeren Abschnitte die fettigen Elemente einschließen, die eben in Gestalt kreisrunder Körnchen in die Substanz der sich netzartig untereinander verbindenden Spindelzellen und deren Ausläufer eingelagert erscheinen. Da die Färbung mit organischen Fettfarbstoffen eine spezifische ist, da anderseits die Bräunung der Körnchen in Osmium durch fettlösende Mittel (Xylol, Chloroform etc.) aufgehoben werden kann, so haben wir volles Recht, diese Körnchen mit Bestimmtheit als Fett anzusprechen. Einen wesentlichen Unterschied, je nachdem der Schnitt die Herzspitze, die Kammerwand, die Muskulatur der Vorhöfe trifft, kann man nicht nachweisen; das Bild

ist ein gleichförmiges, mit nur geringen Abweichungen wiederkehrendes. Gelegentlich sieht man in den Interstitien zwischen den sich durchflechtenden Muskelzügen einzelne Wanderzellen, die reichlich Fettkörnchen enthalten. Einen ganz analogen Befund in bezug auf die Anwesenheit und die Verteilung des Fettes in den muskulösen Elementen des Herzens weist ein weiteres Präparat von einem Falle auf, wo der Fötus 31 *cm* lang, lebend geboren, noch vier Stunden extrauterin weiterlebte und die Sektion sofort darauf erfolgte.

IV. Herz eines reifen Fötus; derselbe durch Asphyxie intra partum leblos geboren. Sektion wenige Stunden nachher. Die Muskulatur (Gefrierschnitt) allenthalben von Fettkörnchenreihen durchsetzt, die stellenweise um den Kern angeordnet sind, an anderen Orten die peripheren Teile des Sarkoplasmas einnehmen; die Körnchen meist zart, gelegentlich aber gröbere Partikel darstellend, die kreisrund oder oval gestaltet sind (siehe Tafel IV, Fig. 11). Auch die Papillarmuskeln reichlich Fett enthaltend. Die kontraktile Substanz weist deutliche Querstreifung auf; doch tritt diese an Stellen, wo die Körnchenanhäufung besonders dicht ist, zurück oder kann durch dieselbe völlig verdeckt werden. Auch hier ist das Bild das gleiche an den Randpartien des Präparates, die von der Osmiumsäure durchtränkt wurden und die dunklen Körnerreihen zeigen, und den zentral befindlichen, wohin das Osmium nicht drang und welche nur der Tinktion durch die Fettfarbe unterlagen. Ganz vereinzelt beobachtet man auch in den Kernen der Muskelzellen feine rote Pünktchen. — Die Fettbefunde in der Substanz der Herzmuskulatur kehren nun in sämtlichen untersuchten Fällen wieder; sie müssen demnach als regelmäßig vorhandene angesehen werden. In dem Herzen eines Fötus, welcher zwei Tage nach der Geburt infolge von Lungenatelektase zur Sektion gelangte, findet sich bei der mikroskopischen Untersuchung der analoge Befund wie der vorhergehende am Herzen des Neugeborenen.

Wie lange Zeit sich dieses mikroskopisch nachweisbare granuläre Fett in den Herzmuskelfasern während des Extrauterinlebens erhält, konnte ich bisher nicht genau verfolgen. Dagegen möchte ich mir hier die Anmerkung gestatten, daß es mir gelang, in der Herzmuskulatur neugeborener Hunde die gleichen mikroskopischen Fettbefunde zu erheben, wie sie für menschliche Föten charakteristisch sind.

Die quergestreifte Muskulatur der willkürlichen Stamm- und Extremitätenmuskeln gibt bei der spezifischen Fettfärbung ähnliche Bilder wie das Herz. Dichte Infiltration der Muskelfasern mit Fettkörnchen, welch letztere auch im interfibrillären Bindegewebe angetroffen werden. Die verschiedenen Muskelsysteme zeigen keine nennenswerten Differenzen bezüglich des Fettgehaltes. Auch hier sieht man vereinzelt im histologischen Bilde Kerne von Muskelzellen mit äußerst zarten Fettpünktchen überladen, insbesondere bei Föten jüngeren Alters, und fettführende Wanderzellen im interfibrillären Zwischengewebe.

Lunge.

Hier trifft man Fett im allgemeinen in geringer Menge. Fettführend erscheint das interalveoläre Bindegewebe, dabei das Fett vornehmlich an die

Kerne der Bindegewebszellen gebunden. Das kubische Alveolarepithel enthält an allen Stellen des Schnittes zarte Fettpünktchen, vornehmlich basal gelagert; größere Körnchen schließt das hohe Epithel der Bronchialästchen ein, und auch in der Wandung der letzteren selbst sind Fettpartikel kein seltener Befund; regelmäßig vorhanden sehe ich solche in den Knorpelzellen der Bronchialringe.

Leber.

Für die Untersuchung eignet sich hier ausschließlich die Methode der Gefrierschnitte, weil nur diese das richtige Bild von der Menge und von der Verteilung des Fettes zu liefern vermögen. Während Paraffinpräparate nur geringfügige Mengen desselben erkennen lassen, tritt an Objekten, die mit dem Gefriermikrotom behandelt und nachträglich in der obgenannten Art gefärbt wurden, die reichliche Einlagerung von Fett in die Leberzellen, ja die an be stimmten Punkten stets auftretende förmliche Überladung derselben mit kleineren und größeren Fettschollen als das auffälligste Merkmal hervor.

1. An einem Präparat aus dem fünften Monate finde ich Leberzellen mit Fett mäßig infiltriert. Es sind Fettpünktchen von winziger Größe bis zu gröberen Partikelchen vorhanden; die kleinen Fettelemente liegen meist an der Peripherie der Zelle, ein oder zahlreiche größere Kügelchen mehr gegen die zentralen Partien hin, doch nicht immer in dieser Regelmäßigkeit. Der Kern der Leberzelle ist stets deutlich nachweisbar, nie wird derselbe durch das eingelagerte Fett verdeckt. Vereinzelt treten auch Fettpünktchen in dem Epithel der Gallengänge auf, dabei immer als äußerst zarte Granula. Auch das interlobuläre Bindegewebe führt Fett, im allgemeinen spärlich. Ganze Züge von Leberzellen sind völlig fettfrei.

2. Leber einer frühgeborenen Frucht (40 *cm* Länge) (Gefrierschnitt). Bei schwacher Vergrößerung betrachtet, zeigen die Präparate sehr zierliche Bilder: Um einen Bindegewebsstock, der als Knotenpunkt des portalen Blut- und Gallengefäßsystems anzusehen ist, sind die saturiert roten Leberzellen angeordnet als eine ungefähr der halben Breite des Azinus einer reifen Leber entsprechende Zone; peripherwärts wird die Intensität der Färbung eine allmählich geringere. Dadurch ist eine eigentümliche, allerdings auch wieder azinöse Zeichnung des Parenchyms gegeben; aber das Zentrum dieser Lebergewebsinseln sind die genannten Knotenpunkte, welche als »nœuds portabiliaires« von französischen Autoren beschrieben werden und zum Ausgangspunkt einer neuen Parenchymeinheit der fötalen Leber geworden sind (Sabourin in Revue de médic., XXI). An osmierten Stückchen ist die Lagerung dieser dunklen Zonen um die Bindegewebsbalken gleichfalls in dieser Anordnung zu sehen. Hervorgerufen ist das Bild durch die dichte Einlagerung von mittelgroßen und großen Fettropfen in die Leberzelle; stellenweise fließen die Tropfen sogar zu zwei bis drei Kugeln zusammen, die nur geringe noch erkennbare Reste des Zelleibes zwischen sich erkennen lassen. An der Peripherie der »Azini« ist der Fettgehalt der Leberzellen wieder geringer; das Fett erscheint in Gestalt kleiner Tröpfchen und

kleinster Pünktchen. Im ganzen kann man daher den Fettgehalt des Parenchyms als reichlich bezeichnen.

3. Reife Leber. Der Fettgehalt ist massig zu nennen. Die Anordnung ist die gleiche wie im vorhergehenden Falle; wieder treten die breiten Bindegewebsbalken als Mittelpunkte der Herde hervor. Die Fetteinlagerung in die Leberzellen ist aber noch hochgradiger geworden, die tiefroten (durch die Fettfärbstoffe tingierten) Partien betreffen gegen zwei Dritteile der Läppchen; das Fett erscheint in der Leberzelle in geschlossenen Tropfen und nimmt den weitaus größten Teil der Zelle ein, der Kern der Zelle ist bei Gegenfärbungen stets kenntlich (Tafel IV, Fig. 12).

Bei diesem Anlasse möchte ich mir gestatten, auf einen weiteren Befund in der Leberzelle aufmerksam zu machen, das Vorhandensein von Glykogen. Nach Ziegler und Hammarsten ist Glykogen in embryonalen Organen im allgemeinen ein regelmäßiger Befund. Bezüglich der Leber war aber die Ansicht vorherrschend, daß Glykogen erst in den letzten Monaten der Gravidität in größerer Menge auftrete. Durch neue sorgfältige Untersuchungen Pflügers konnte nun auf chemischem Wege der Nachweis erbracht werden, daß Glykogen auch in früheren Entwicklungsstufen bereits in nennenswertem Maße zu finden sei (Pflügers Archiv. 1904). An histologischen Präparaten, die ich von einer in absolutem Alkohol gehärteten fötalen Leber aus dem sechsten Lunarmonate gewann und mit Jodgummilösung behandelte, sehe ich die rotbraunen Schollen, die das Glykogen charakterisieren, bereits reichlich in den Leberzellen vertreten; auch läßt sich konstatieren, daß hier ebenfalls diejenigen Zonen des Lebergewebes am reichlichsten dasselbe einschließen, welche den breiten Bindegewebszügen angelagert erscheinen. Mit der Reife des Fötus nehmen dann die Glykogenablagerungen noch zu, so daß wir wohl von einer Glykogenspeicherung in der fötalen Leber sprechen dürfen.

Milz.

Hier ist der Befund von Fett ein ziemlich rarer. Die eigentlichen Pulpazellen sehe ich an meinen Präparaten fettfrei, desgleichen die »Milzzellen«. Osmierte Pünktchen, zarter und gröber, finden sich vielmehr nur in großen, zelligen, polygonalen oder mehr rundlichen Gebilden, welche einen kleinen sphärischen oder einen größeren polymorphen Kern enthalten und zum großen Teil wohl den leukocytären Elementen zuzurechnen sind. Auch die Bindegewebszüge der Milzbalken schließen vereinzelte Fettgranula ein.

Darmtrakt.

Allenthalben, wo derselbe Zylinderepithel trägt, findet sich so ziemlich das nämliche Bild: An dem Basalteil der Epithelzelle einzelne oder konglobierte Fetttröpfchen, ebenso in dem Bindegewebsgerüste der Schleimhaut und deren Zotten; Fettpünktchen in der Muskulatur, als Teilerscheinung der allgemein zu beobachtenden Erscheinung, daß die glatte Muskulatur in der Fötalperiode fetthaltig gefunden wird.

Niere.

Hier liegen die Verhältnisse im allgemeinen ziemlich kompliziert; und es wird sich ein Verständnis derselben vielleicht am besten wieder an der Hand bestimmter Typen in der Reihe der Entwicklungsvorgänge gewinnen lassen.

1. Fötus von 29 *cm* Länge: Ein Übersichtsbild (siehe Tafel IV, Fig. 13) zeigt zunächst die starke Fettinfiltration des interstitiellen Bindegewebes. Die jungen Harnkanälchen werden von mächtigen Zügen umgeben, welche das mit zahlreichen Kernen versehene Mesoderm darstellt; dieses Mesodermgewebe, das sich mit dem jungen Organe fortentwickelt, den Träger und Bildner der Blutgefäße repräsentiert, schon mit dem Auftreten der Epithelsprossen, der Vorläufer der Harnkanälchen, in Erscheinung tritt, weiterhin dann an Ausdehnung und Mächtigkeit zunimmt, führt schon anfänglich reichlich Fett, welches später hier in so ausgedehntem Maße auftritt, daß in den spezifisch gefärbten Präparaten seine dunkelroten Balken in der Nierenrinde das wesentlichste Merkmal dieser Entwicklungsstufe bilden. Bei etwas stärkerer Vergrößerung beobachtet man dann, daß hier die Fettröpfchen in wechselnder Größe, häufig auch als größere runde Partikel, vornehmlich um die Bindegewebskerne anzutreffen sind, daß fernerhin auch die Wandelemente der zarten Gefäßchen Fett führen. Die spezifischen Nierenelemente selbst musternd, fällt uns die Armut an Fett, beziehungsweise der völlige Mangel desselben bei den Malpighischen Körperchen auf, und dies betrifft sowohl den viszeralen als den parietalen Zellenbelag des Knäuels; nur vereinzelt erscheint ein kleines Fettpünktchen in dem äußeren, zelligen Lager des Malpighischen Körperchens, ebenso in der Wandung der zentralen Gefäßschlingen. Im Gegensatze dazu ist der beträchtliche Gehalt der auskleidenden Zellen der gewundenen Harnkanälchen an Fettelementen auffallend. Schon bei schwachen Vergrößerungen ist dieses Verhalten leicht kenntlich; angedeutet finden wir es bei dem Bilde in Fig. 13. Die näheren Beziehungen sind in Fig. 14 wiedergegeben. Die Fettröpfchen sind vorwiegend basal angeordnet, ihre Größe ungleich, es überwiegen die zarten Pünktchen; auch an den zentralen Anteilen des Zellkörpers finden sich Fettpartikel, und in der Membrana propria, welcher die Epithelien aufruhen, sind feinste Stäubchen bei starken Vergrößerungen zu erkennen. Gegenüber diesem Fettreichtum sticht wieder der geringe Fettgehalt des Epithels der geraden Harnkanälchen beträchtlich ab.

2. Fötus von 40 *cm* Länge, lebend geboren. Sektion wenige Stunden nach dem kurz post partum infolge von Lungenatelektase erfolgten Exitus. Ein Vergleich der Schnitte mit denen des vorhergehenden Falles lehrt zunächst das starke Zurücktreten der Bindegewebszüge in der Rinde, die hier nur als schmale, fettführende Septa angedeutet sind. Wieder sind die Malpighischen Knäuel fettfrei, die geraden Harnkanälchen fettarm; dagegen schließen die Epithelien der Tubuli contorti zarte Fettpünktchen und größere Vollkörner ein, die zumeist basal gelagert sind.

3. Reife Niere. (Gefrierschnitt, Tafel IV, Fig. 15.) Bei schwachen Systemen zeigt das Präparat mit großer Deutlichkeit die Beteiligung der ge-

wundenen Harnkanälchen an der Fettablagerung. Bei stärkeren Vergrößerungen erkennt man hier unter dem Kern vorwiegend feine und gröbere Fettgranula, die Innensäume der Epithelien sind fettfrei oder enthalten ein und das andere zarte Fettpünktchen. Das spärliche interstitielle Bindegewebe zeigt eine feinste Bestäubung der zelligen Bestandteile mit Fett. Die Glomeruli treten als lichte Flecke zwischen den dunklen Harnkanälchen der Rinde hervor; mit starken Systemen sieht man stellenweise eine leichte Fettbestäubung des Epithels der Bowmanschen Kapsel. Im Gegensatz zu den reichen Fetteinschlüssen der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen in der Rinde ist wieder der spärliche Befund von Fett in den Epithelien der Henleschen Schleifen und der geraden Harnkanälchen charakteristisch.

Geben uns nun die hier gewonnenen Resultate irgendwelchen Aufschluß über die Verwertung der durch die Plazenta aufgenommenen und durch die fötale Zirkulation den in Entwicklung begriffenen Organen zugeführten Fette? Ist das histologische Bild imstande, uns Aufklärung darüber zu geben, wie und in welchem Umfange die Fette zum Aufbau der Gewebe herangezogen werden? Lassen sich schließlich aus den Befunden bestimmte Schlüsse ableiten betreffs Stoffwechsel und Funktionszustand der einzelnen Organe?

Wir werden sehen, daß die Beantwortung dieser Fragen nur in ganz vereinzelten Punkten gelingt, daß aber anderseits die Heranziehung gleicher oder doch sehr ähnlicher Erscheinungsreihen aus dem Gebiete der Physiologie und allgemeinen Pathologie in gewisser Richtung das Verständnis der hier geltenden Prinzipien anbahnt und uns der Erkenntnis der Bedingungen, unter welche die Ernährung und das Wachstum des fötalen Organismus gestellt ist, um einen Schritt näher zu bringen imstande ist.

Die Frage im allgemeinen, welche Bedeutung dem Vorhandensein von mikroskopisch sichtbarem Fett in der tierischen Zelle zuzuschreiben ist, hat bekanntlich bis in die letzte Zeit hin die Beantwortung erfahren, daß, von bestimmten Organen abgesehen, die als temporäre Ablagerungsstätten des Fettes gelten — so vor allem die Leber —, der Befund von Fett in den Parenchymzellen als krankhaft zu bezeichnen ist. Nach den mikroskopischen Charakteren, ob das Fett in fein verteilter Form oder in Gestalt größerer, aus der Konfluenz der kleineren Partikel hervorgegangener Tropfen vorhanden, unterschied man dann das »Degenerations- und Infiltrationsfett«, und war der Ansicht, daß bei dem ersteren Prozesse die Eigenbestandteile der Zelle sich in Fett umwandelten. So wurden viele Fälle von granulärer Fett-

anhäufung in der Zelle für degenerativ gehalten, die es in Wirklichkeit nicht sind, bis eben von verschiedener Seite her berechtigte Zweifel laut wurden, ob tatsächlich das bei der fettigen »Degeneration« in der Zelle sichtbar werdende Fett an Ort und Stelle aus Eiweiß entstanden sei; ja die physiologische Chemie macht einen derartigen Entstehungsmodus stets unwahrscheinlicher und drängt immer entschiedener dazu, Fett stets nur von seinen Komponenten abzuleiten. Auf der anderen Seite ergaben sorgfältige Untersuchungen, daß gerade bei dem physiologischen Fettumsatz zunächst ganz feinkörnig verteiltes Fett in der Zelle auftreten könne; hier seien Altmann, Arnold, Metzner und Krehl genannt, welche bewiesen, daß eben die feinen Zellgranula (Altmanns Bioblasten) die Träger der Fettassimilation sind. Damit war die ursprüngliche morphologische Differenzierung von Fettinfiltration und Fettmetamorphose des Virchowschen Systems unhaltbar geworden, und die neueren Untersucher strebten daher eine Reform der ursprünglichen Einteilung an. Zunächst mußte damit gebrochen werden, daß man von Fettinfiltration nur bei dem Darm, der Leber, der Nebenniere und den Wanderzellen sprach, bei allen übrigen Zellen hingegen sofort eine Fettdegeneration annahm, sobald man in ihnen Fetttröpfchen entdeckte. Lubarsch drückt diese Wandlung der Begriffe dahin aus, daß er sagt: »Man muß in den übrigen Verhältnissen der Zelle einen Anhaltspunkt zu finden suchen für den Charakter der fettigen Affektion.« Die Schwierigkeit, genau dort die Grenze zu ziehen, wo das Normale aufhört und das Krankhafte beginnt, erhellt vielleicht am deutlichsten aus dem Satze Ribberts: »Die fettige Degeneration ist in ihrer typischen Form ein vitaler Prozeß«, und fernerhin aus einer Deduktion von F. Kraus: »Die pathologische Verfettung hat manchmal einen physiologischen Sinn.« Von normalen, mit dem Zellenleben innig verknüpften Vorgängen wird man eben dann sprechen. wenn nach Extraktion des Fettes der dasselbe bergende Zellkörper keine Spur einer sonstigen Degeneration in Protoplasma- oder Kernbeschaffenheit erkennen läßt, wenn also die Zelle im vollen Besitze ihrer vitalen Leistungsfähigkeit erscheint. Aus welchen Gründen dann Fett in den Parenchymzellen sichtbar wird — Befunde, die früher rundweg im Sinne einer fettigen Entartung gedeutet wurden — bleibt eben von Fall zu Fall Gegenstand eingehenden Studiums. Daß Fett im allgemeinen zu den wichtigsten chemischen Konstituentien jeder Zelle gehört, bedarf wohl keiner näheren Erörterung. Für die Niere werden 18%, für den Herzmuskel gegen 9% extrahierbaren Fettes als Durchschnittswerte angegeben. Das Fett entzieht sich aber hier dem mikro-

skopischen Nachweis, nur die Methoden der chemischen Untersuchung vermögen seine Gegenwart darzutun. »Fett ist eben mikroskopisch unsichtbar, wenn es in Form von Verbindungen vorhanden ist, welche das Licht nicht anders brechen als die Eiweißkörper der Zelle (Krehl); von solchen Verbindungen sind bekannt das Lezithin und die Seifen.« Auch Liebermann nimmt das Bestehen von Körpern an, entstanden durch Bindung von Lezithin an Eiweiß; in ähnlichem Sinne auch die Schule Pflüger. Möglich erscheint es daher, daß das nicht mehr ausschließlich chemisch nachweisbare, sondern auch für den Histologen sichtbar werdende Fett aus früheren normalen Zellbestandteilen entstanden sei (zelluläre Lipogenese), aus den an Ort und Stelle vorhandenen fettähnlichen Stoffen (Lezithine, Protagone) durch chemischen Abbau oder »durch eine molekular-physikalische Dekonstitution des Protoplasmas, welche eine Umlagerung des präformiert vorhandenen, bis dahin feinst verteilten Fettes bewirkt« (Kraus). Gegenüber dieser Art der Genese weist aber die Mehrzahl der Forschungen, und zwar sowohl auf morphologischem als auf physiologisch-chemischem Gebiete, vielmehr auf einen anderen Entstehungsmodus des nun sichtbar gewordenen Fettes hin, nämlich den, daß das Fett durch Transport präexistenter Fettmengen in die Zelle selbst gelangt sei. Unter den Anhängern dieser extremen Richtung ist zunächst G. Rosenfeld zu nennen. Auch Ribbert bekennt sich zu dieser Lehre, vornehmlich von morphologischen Gesichtspunkten geleitet; aus der Größe der Fettmengen, die er in den betreffenden Zellen findet, leitet er den Schluß ab, daß sie nicht aus den hier schon vorher abgelagerten Fetten oder fettverwandten Substanzen entstanden sein können. Dabei unterscheidet Ribbert eine »physiologische« und eine »pathologische« Fettinfiltration. »Bei der physiologischen Fettinfiltration handelt es sich um eine Aufspeicherung zu reichlich eingeführten Fettes, es bleibt liegen, weil es nicht in gleichem Maße zur Verbrennung gelangt. Unter gewöhnlichen Verhältnissen nimmt die Zelle nur so viel Fettspaltungsprodukte auf und baut sie wieder auf, als sie zur Unterhaltung ihres Verbrennungsprozesses nötig hat. Die am stärksten fetthaltigen Zellen bieten vielleicht die besten Bedingungen für die Ablagerung des Fettes.«

Vor allem anderen die Tatsachen, daß eine große Reihe normaler Organe, insbesondere drüsige Körper, Fett enthalten, und zwar zum größten Teil in sehr beträchtlicher Menge, daß fernerhin ein deutlicher Zusammenhang zwischen den Fettablagerungen und der Gefäßverteilung besteht — ein Moment, welches mit zwingender Notwendigkeit darauf hinführt, daß dieses Fett aus dem Blute stammt — waren bestimmend,

Beziehungen zwischen Fettbefunden in den Organen und deren Funktion zu finden, das Vorhandensein von Fett mit den Lebensäußerungen in kausalen Zusammenhang zu bringen. So enthalten schon normaliter Fett die Speicheldrüsen (Sata), das Pankreas (Stangl, Herxheimer, Fischer, Kischensky), die Niere (Rosenstein, v. Hansemann, Fischler, Landsteiner), die Testikel (v. Ebner, v. Hansemann. Cordes, Engelmann, Herxheimer, Plato, Thaler), die Ovarien (Pflüger, His, Plato, Herxheimer), die Thyreoidea (Erdheim), die Haut (Unna, Sata), die Thymus (Herxheimer), die Augenmuskeln (Walbaum, Hester). Von den Autoren werden diese Befunde fast durchwegs im Sinne einer »physiologischen« Fettinfiltration gedeutet; das Fett wird durch die Kapillaren an Ort und Stelle gebracht und dient hier als Reservematerial der Zelle bei ihren Funktionen. Die näheren Einzelheiten bei diesem Vorgang sind allerdings noch nicht durchwegs als feststehend zu bezeichnen. Man nimmt nach den Angaben von Flemming, Lindemann, Arnold, Hester u. a. an, daß der Aufnahme des Fettes in die Zelle eine Spaltung desselben vorausgeht, welcher, falls es zu einer Ablagerung von Fett in der Zelle kommt, wieder eine Synthese zu Fett nachfolgt; bei diesem Umsatz spielen nach Arnold die Plasmosomen und Granulaketten eine wesentliche Rolle, welche als der morphologische Ausdruck bestimmter Zellfunktionen angesehen werden, und ferner wird hier die Synthese als »innere Assimilation« mit den Vorgängen der Verdauung und Assimilation im Darmtrakt in Übereinstimmung gebracht (Fischler). Über das »Warum« allerdings, weshalb es in dem jeweiligen Falle zur Ablagerung des Fettes kam, herrscht Meinungsverschiedenheit; daß aber zwei Faktoren zum Zustandekommen der Ablagerung unbedingte Voraussetzung sind, die Zirkulation und eine Stoffwechseltätigkeit der Zelle selbst, kann nach den Ergebnissen einer großen Reihe von experimentellen Arbeiten nicht mehr bezweifelt werden. Eine weitere Reihe von Faktoren müssen dann als mitwirkende Momente noch herangezogen werden, um die Alteration der Stoffwechselvorgänge in der Zelle selbst zu erklären; denn unter normalen Verhältnissen entnimmt dieselbe dem Blute nur die für sie nötigen Nahrungsstoffe, also auch die entsprechenden Fettmengen beziehungsweise deren Spaltungsprodukte, die assimiliert und verbrannt werden. Darnach muß sofort bei einer Schädigung des Zellenlebens, wenn diese Assimilationsprozesse nicht ungehindert verlaufen, eine Anhäufung von Fett auftreten; derartige Bedingungen, in der Zelle selbst gelegen, welche dieselbe nunmehr zur Fettsynthese veranlassen, können in vielen Organen aber schon physiologisch erfüllt

sein, es resultieren die schon normaliter fetthaltigen Zellen und Organe. In einer lebenden Zelle kann ferner morphologisch nachweisbares Fett auftreten durch mangelhafte Oxydation ebensowohl wie infolge vermehrter Aufnahme; dann vermag die Zelle, auch wenn sie sich im vollen Besitze ihrer vitalen Leistungsfähigkeit befindet, nicht mehr den erhöhten Anforderungen bezüglich ihrer assimilatorischen Funktion zu genügen, und dies muß zur Aufstapelung der Fette im Zellkörper führen. Stets liegt also die Ursache für die Fettablagerung in einer Zelle in ihr selbst, die Fähigkeit der Synthese aber ist bei den verschiedenen Zellkomplexen eine individuell andere; so ist es eine Tatsache, daß unter sonst gleichen Bedingungen die Leberzelle beispielsweise stets mehr Fett in sich aufnimmt als die Nierenepithelzelle. »Hier stoßen wir zum ersten Male deutlich auf Unterschiede im Verhalten von Körperzellen; ohne Zweifel gehen sie im letzten Grunde auf normalerweise vorhandene Differenzen im Chemismus der Leber und Niere zurück. Die Leberzelle enthält mehr oder stärker wirksame Faktoren, auf denen das Zustandekommen der Fettsynthese beruht, als die Nierenzelle« (Hagemeister).

Nach diesen Ausführungen, welche einer Rekapitulation gleichkommen der heute herrschenden Anschauungen, welche Bedeutung im allgemeinen dem Befund von Fett in Körperzellen und Organen zukommt, wenn dasselbe dort in charakteristischer Anordnung gefunden wird und sonst ein vollkommen normales Verhalten der betreffenden Zellen zu konstatieren ist, wir also von einer »physiologischen« Fettinfiltration sprechen dürfen, — kehren wir zur Diskussion der Untersuchungsresultate über den morphologischen Fettnachweis in den fötalen Organen zurück. Es ist das Verdienst Aschoffs, die Tatsache, daß bei der histologischen Untersuchung dieser Organe Fett in geringerem oder reichlicherem Maße gefunden wird, beleuchtet und im Sinne einer physiologischen Fettbildung innerhalb von Zellen angeführt zu haben. Auf dem Braunschweiger Naturforscherkongreß (1897) berichtete er im Anschluß an die Untersuchungen v. Hansemanns über Befunde von Fett an Neugeborenen; er fand Fett feinkörnig in den Epithelien der Niere und der Leber, sowie im Herzmuskel, ferner in den basalen Epithelien der Haut, in Bindegewebs- und Mastzellen der Haut, in den Darmepithelien, der glatten Muskulatur des Darmes und der Gefäße, fernerhin Fetttröpfchenbildungen in den Gliazellen des Zentralnervensystems, in Ependymzellen und Ganglienzellen sowie in den gelapptkernigen Leukocyten. Späterhin fanden bei ihren Untersuchungen Fettgranulationen Zappert in den Vorderwurzeln und im

Epithel des Zentralkanales, Erdheim in der Schilddrüse, Stangl im Pankreas, Hochheim in den Alveolarepithelien, Thaler im Testikel.

Aus meinen Untersuchungen will ich nun zusammenfassend diejenigen Momente hervorheben, welche mir für die biologische Dignität der Befunde von Wichtigkeit erscheinen. Als diejenigen Organe, in denen Fett einen wesentlichen morphologischen Faktor bedeutet, lernten wir das Herz, die Leber, die Niere kennen und konnten weiterhin konstatieren, daß mit der Dauer ihrer Entwicklung eine progressive Zunahme des sichtbaren Fettes zu erkennen sei, daß insbesondere an der Leber dieses Verhalten prägnant hervortrete. Es ist nun ein Kausalitätsbedürfnis, welches uns veranlassen muß, Umschau zu halten, wo ähnliche Momente dieselben Folgezustände hervorrufen, um dann aus der Gegenüberstellung der Tatsachen gewisse Folgerungen abzuleiten; nur auf diese Art und Weise ist ja ein Fortschritt in der Erkenntnis neuer Erscheinungen zu erwarten. Da müssen wir uns denn zunächst vor Augen halten, daß wir beim fötalen Organismus neben seiner Ernährung auch stets mit einem gleichzeitigen Massenwachstum zu rechnen haben, und daß daher für die Stoffwechselvorgänge die untrennbare Verbindung dieser beiden Momente in Betracht kommen muß. »Diese Tatsache beweist schon für sich allein, daß die assimilatorischen und anaplastischen Prozesse, die Vorgänge der sogenannten progressiven Stoffmetamorphose, über die dissimilatorischen und kataplastischen Prozesse der regressiven Metamorphose sehr bedeutend überwiegen müssen. Während der normalen Entwicklung aller Embryonen ist ein auch nur vorübergehender Gleichgewichtszustand ausgeschlossen. Der Embryo kann sich nur im Nahrungsüberfluß entwickeln« (Preyer). Kommen nun im erwachsenen Organismus unter bestimmten Umständen ähnliche Verhältnisse zur Geltung? Da mögen zunächst Beobachtungen über Hyperplasie von Organen Erwähnung finden. Ich zitiere nach Fischer das Beispiel, daß nach Nierenexstirpation die restierende Niere des Kaninchens schon nach sieben Stunden eine große Menge feinster Fetttröpfchen in den Epithelien führt. »Und doch läßt sich keine Spur von Degenerationserscheinungen an diesen Epithelien vorfinden, ja es findet alsbald eine regeneratorische Hyperplasie als Ersatz für die ausgefallene Funktion der anderen Niere ein, nach deren Vollendung wieder normale Fettverhältnisse in der restierenden Niere sind.« Ein weiteres Beispiel seien die Beobachtungen bei der Reifung von Spermatozoen, beziehungsweise der Follikel des Eierstockes. Die in raschem Wachsen befindlichen Gewebe erhalten von der Umgebung eine große Menge von

Fett zugeführt, welches dann in der jungen Formation als infiltriert auftritt (v. Ebner, Plato, Herxheimer). Die Art und Weise allerdings, wie zunächst das einwandernde Fett beziehungsweise dessen Spaltungsprodukte zu Bausteinen des Protoplasten Verwendung finden, wie chemische Affinitäten zu den Proteinstoffen auftreten, und wie von denselben wieder Wachstum und Ernährung abhängen, dies sind Fragen, deren Beantwortung uns heute noch völlig verschlossen bleibt; plötzlich und unvermittelt sehen wir uns dem fertigen Protoplasma der Zelle gegenüber. Für die Gesamtheit der maßgebenden Umstände erscheint es aber physiologisch bedeutungsvoll, daß in den Zellen nun die Fettkörnchen auftreten, als Ausdruck der reichlichen Einwanderung von Nährmaterial in dieselben aus der Säftemasse. Schließlich sei noch auf die empirisch gewonnenen Tatsachen hingewiesen von Organveränderungen des erwachsenen Organismus, wenn ein Überschuß von Nährstoffen ins Blut aufgenommen wird. So fand man bei der Überschwemmung des Herzens mit Fett (z. B. bei Fettembolie) in den Muskelfasern das Fett in derselben Anordnung wie bei Degeneration (Colley, Ribbert), nach Injektion von Öl in den Muskel gleichfalls Fetttröpfchen in den Muskelfasern (Hester). Am prägnantesten aber treten die Verhältnisse zutage nach durchgeführter reichlicher Fütterung mit Fetten und Fettbildnern. Die diesbezüglichen Resultate verdanken wir den Untersuchungen von v. Recklinghausen, Arnold und Kischensky. Bei den geringeren Graden der Mästung findet man Fettgranula in den Organen in ähnlichem Sinne, wie nach der Injektion von Fetten oder Seifenlösungen in die Blutbahn. Bei stark gemästeten Tieren aber konnte Arnold eine starke Füllung der Organzellen mit kleineren und größeren Fetttröpfchen konstatieren: »In der Niere sind es außer den Schleifen und geraden Harnkanälchen die gewundenen, welche in größerer Zahl und größerer Menge Fett enthalten; meistens sind die Fettgranula basal gelegen, bei starker Anhäufung in den Epithelien nehmen sie die ganze Zelle ein, so daß nur die Kernstelle frei bleibt. Die Leberzellen zeigen starke Füllung mit größeren und kleineren Fettgranula und Fetttröpfchen. In den Muskelfasern des Herzens lassen sich in den meisten Fällen Fettgranula nachweisen (mit herdweiser Verteilung der fettführenden Muskelfasern nach Bezirken).« Auch hier konnte mit Rücksicht auf die Entstehungsbedingungen die Annahme, daß das Fett seine Bildung degenerativen Vorgängen verdanke, von vornherein als ausgeschlossen gelten.

Ist es nun auch eine feststehende Tatsache, daß die verschiedenen Vorgänge, die von einem Auftreten von Fett in den Geweben

gefolgt werden, nicht gleichwertig sind, so muß doch die auffallende Ähnlichkeit der Befunde, wie wir sie einerseits bei der Untersuchung der fötalen Organe fanden und auf der anderen Seite bei Mästungsversuchen sowie bei der Polysarkie des Menschen (Veränderungen, die allerdings bereits an der Schwelle des Pathologischen stehen und daher von Hansemann als »progressive Ernährungsstörung« aufgefaßt werden), zur Vorstellung führen, daß für das Wachstum und die Entwicklung der Organe des Fötus ähnliche Bedingungen gegeben sein dürften, daß also tatsächlich der Embryo sich im Nahrungsüberschuß entwickelt, wie dies von Preyer auf Grund theoretischer Voraussetzungen und Kombinationen postuliert wird. Doch selbst unter derartigen Bedingungen einer reichlichen Zufuhr von Fett zum Fötalblute muß keineswegs eine nennenswerte Erhöhung des Fettgehaltes desselben stets eintreten. Es geht eben aus den Versuchen von F. Hoffmann, Munk, O. Frank und Fischer mit Bestimmtheit hervor, daß die ins Blut aufgenommenen Fette hier nicht lange verweilen, sondern demselben von den Geweben rasch entzogen werden.

Für die Tatsache, daß den fötalen Organen das Fett durch das Gefäßsystem zugeführt wird, und daß es dann teils zur Formation der Gewebe dient, teils in größerem oder geringerem Umfange in denselben aufgestapelt wird, ist auch die Verteilung des Fettes heranzuziehen, welches immer in der Nähe der zuführenden Gefäßästchen am reichlichsten zu treffen ist; am markantesten kommt dieses Moment in der Leber zur Geltung, wo um die Knotenpunkte des Gefäßsystems (»nœud portabiliaire«) die dichteste Fettanhäufung auftritt, die minder reichlich gegen die Peripherie hin wird; es ist dies fernerhin durch die basale Anordnung der Fettröpfchen in den Nierenepithelien erwiesen, worauf besonders Ribbert hinweist. Weiterhin kommt für den Fettransport zu den fötalen Organen die Tätigkeit der Fettkörnchenzellen in Betracht, die, oft in großer Zahl, beispielsweise in den Maschenräumen der Herzmuskelfasern, anzutreffen sind; sie stellen rundliche Zellen dar, welche ganz mit Fettkügelchen gefüllt sind und als amöboide Leukocyten beziehungsweise gewucherte Gewebszellen gelten. Nach Arnold, der nach dem Vorgang von Cohnheim und v. Recklinghausen fettartige Substanzen in die Rückenlymphsäcke von Fröschen und unter die Haut von Meerschweinchen brachte und darauf die Bildung von derartigen Fettkörnchenzellen beobachtete, welche das Fett in Granulis — entstanden aus der Umwandlung von Zellplasmosomen — enthielten, sind diese Fettkörnchenzellen als der

Ausdruck funktioneller Zustände der den Fettransport und Fettumsatz besorgenden Elemente anzusehen. Für unsere Betrachtung muß auch noch besonders hervorgehoben werden, daß für den Haushalt des fötalen Organismus diese Zellen zwar mit Bestimmtheit wesentlich in Frage kommen, daß sie aber ihre Entstehung ausschließlich fötalen Geweben verdanken; eine Überwanderung von Leukocyten aus dem Blute der Mutter durch die Plazenta in den fötalen Kreislauf, wie dies Rauber und Preyer annehmen, kommt bestimmt nicht vor, eine derartig durch das Chorionepithel wandernde Zelle ist nie beobachtet, ein Moment, auf welches übrigens bereits Sänger hingewiesen hat (Archiv für Gynäkologie, Bd. XXXIII).

Die Deutung der Dignität der Fettbefunde in den fötalen Organen betreffend, sei der Vollständigkeit halber schließlich noch die Beobachtung von Litten über die Einwirkung erhöhter Temperaturen auf den Organismus zitiert. Tiere, welche gleichmäßigen Wärmegraden (37° C) ausgesetzt wurden, zeigten in ihren Organen schon nach kurzer Zeit Verfettungen, die bei längerer Ausdehnung der Versuche ganz exzessive Grade erreichten. In betreff der Reihenfolge, in welcher die einzelnen Organe verfetteten, ließ sich eine gewisse Gesetzmäßigkeit erkennen: Zuerst war es die Leber, welche die Veränderungen aufwies, weiterhin das Herz, die Nieren und die quergestreifte Muskulatur Nirgends blieb das Leberparenchym intakt; die Zellen waren mit großen Fettröpfchen erfüllt, in der Niere lagen die Glomeruli überall wohl erhalten zwischen den verfetteten Tubulis, am Herzen war vielfach der ganze Sarkolemmschlauch mit feineren und gröberen Tröpfchen erfüllt. Diese interessanten Beobachtungen von Organveränderungen unter dem Einflusse gesteigerter Eigenwärme mögen zu Vergleichen herausfordern mit den Aufenthaltsbedingungen des Embryonalkörpers, der, gegen Wärmeverlust und Wärmestrahlung durch die umgebenden Medien geschützt, kraft der chemischen Umsetzungen, welche in ihm stattfinden, selbst zur Wärmequelle wird, wo fernerhin nennenswerte motorische Leistungen nicht vorkommen, so daß wohl günstige Voraussetzungen zur Fettspeicherung gegeben sind. Ein Sinken der vitalen Leistungen der Zellen etwa vermöge einer andauernden Verminderung der Sauerstoffzufuhr anzunehmen und dadurch die Fettablagerungen in den verschiedenen Organen zu erklären, entbehrt beim fötalen Organismus jedweder Berechtigung.

Betreffs der Funktion der fötalen fettinfiltrierten Organe sei es zum Schlusse noch gestattet, mit wenigen Worten darauf zu verweisen, daß bezüglich des Herzens die Einlagerung von Fett in die

Substanz der Muskelfasern durchaus nicht gleichbedeutend ist mit einer funktionellen Schädigung derselben. Krehl und Romberg haben mit besonderem Nachdruck die Tatsache betont, daß auch ein fettig degenerierter Herzmuskel, selbst bei starker Beanspruchung, noch voll leistungsfähig sei; in gleichem Sinne leugnen v. Leyden, Strümpell, Fräntzel, Pál einen wesentlichen Einfluß der fettigen Degeneration des Herzmuskels auf die Herztätigkeit. Betreffs der Niere mehren sich die Stimmen, welche eine nennenswerte sekretorische Leistung derselben ausschließlich für die allerletzten Zeiten der fötalen Periode überhaupt gelten lassen. Die Leber übernimmt unter anderem im Fötalalter die Funktionen eines Speicherorganes; dafür spricht ihr hoher Eisen-, Fett- und Glykogengehalt.

Dient die Zufuhr der Fette dem fötalen Organismus nun im wesentlichen zum Aufbau seiner Gewebe, so ist damit die biologische Bedeutung der Fette im fötalen Organismus noch nicht erschöpft. Wir müssen vielmehr hier an Tatsachen anknüpfen, die aus der Lehre von der Ernährung des Erwachsenen bekannt sind. So wissen wir, daß die Eiweißzersetzung durch das Vorhandensein der stickstoffreien Substanzen herabgesetzt wird, die Fette somit eiweißsparendes Vermögen besitzen. Ferner zeigte die Erfahrung »mit aller wünschenswerten Deutlichkeit, daß der menschliche Körper in der Tat einen sehr ausgeprägten, wenn auch zurzeit lange nicht aufgeklärten Bedarf an Fett hat« (zitiert nach Tigerstedt, Lehrbuch der Physiologie, 1902). Die Fette werden eben als leicht verbrennliche Substanzen in den Stoffwechsel gerissen und liefern das Substrat für vielfache chemische Umsetzungen in der Zelle bei den oxydativen Vorgängen.

Literatur.

(Außer den bereits im Texte angegebenen Arbeiten.)

Cohnstein und Michaëlis, Über die Veränderung der Chylusfette im Blute. Pflügers Archiv, Bd. LXIX, und Über fermentative Fettspaltung. Ergebnisse der Physiologie. 1904.

Ahlfeld, Zur Frage über den Übergang geformter Elemente von Mutter auf Kind. Zentralblatt für Gynäkologie. 1877.

Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre. 1904.

Leo Liebermann, Embryochemische Untersuchungen. Pflügers Archiv, Bd. XLIII.

Strahl in O. Hertwigs Handbuch der Entwicklungsgeschichte.

Bonnet, Über Embryotrophe. Deutsche medizinische Wochenschrift. 1899.

Fischer, Über Lipämie und Cholesterämie. Virchows Archivs. Bd. CLXXII.

Lubarsch, Fettdegeneration und Fettinfiltration, in Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie. III. Jahrgang, 1896.

Ribbert, Die morphologischen Verhältnisse bei Gegenwart von Fett in den Zellen. Verhandlungen der Deutschen pathologischen Gesellschaft. 1903.

Kraus, Über Fettdegeneration und Fettinfiltration (ibidem).

Krehl, Über Fettdegeneration des Herzens. Deutsches Archiv für klinische Medizin. 1893, Bd. LI.

Metzner, Beziehungen der Granula zum Fettansatz. Archiv für Anatomie und Physiologie. Anatomische Abteilung. 1890.

Flemming, Bildung und Rückbildung der Fettzellen. Münchener medizinische Wochenschrift, 1898, Nr. 48, und Archiv für mikroskopische Anatomie, Bd. VII.

G. Rosenfeld, Die Biologie des Fettes. Münchener medizinische Wochenschrift, 1902, Nr. 1, und Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin, 1897, 1899 und 1901.

Herxheimer, Über Fettinfiltration und Fettdegeneration, in Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie. VIII. Jahrgang, 1902 (dort auch die einschlägige Literatur über Fett in normalen Organen).

Altmann, Elementarorganismen. 2. Auflage.

Arnold, Über Fettumsatz und Fettwanderung, Fettinfiltration und Fettdegeneration. Virchows Archiv, Bd. CLXXI, und Über granuläre Fettsynthese, Münchener medizinische Wochenschrift, 1903, Nr. 43. Ein weiterer Beitrag zur Granulalehre. Anatomischer Anzeiger. Bd. XVIII, Nr. 17.

Kischensky, Zur Frage der Resorption des Fettes im Darmkanal. Zieglers Beiträge. Bd. XXXII.

Hagemeister, Beiträge zur Kenntnis des Fettschwundes und der Fettbildung in ihrer Abhängigkeit von Zirkulationsänderungen. Virchows Archiv. Bd. CLXXII.

Lindemann, Über das Fett des normalen und des fettig entarteten Herzmuskels, Zeitschrift für Biologie, 1899, Bd. XXXVIII; Über die Funktionsfähigkeit des fettig degenerierten Herzens, Festschrift für Max Jaffé, 1901, und Über pathologische Fettbildung, Zieglers Beiträge. Bd. XXV.

Hester, Virchows Archiv. Bd. CLXIV.

Aschoff, Über den Fettgehalt fötaler Organe. Referat im Zentralblatt für pathologische Anatomie. 1897, S. 861.

Zappert, Über das Auftreten von Fettsubstanz im embryonalen und kindlichen Rückenmark. Wiener klinische Wochenschrift. 1904, Nr. 19.

Erdheim, Zieglers Beiträge. Bd. XXXI.

Stangl, Zur Histologie des Pankreas. Wiener klinische Wochenschrift. 1901, Nr. 41.

Hochheim, Festschrift für Orth. 1903.

Fischler, Virchows Archiv. Bd. CLXX, Heft 1.

Thaler, Zieglers Beiträge. Bd. XXXVI, Heft 3.

Preyer, Spezielle Physiologie des Embryo. 1885.

Frank, Dubois-Reymonds Archiv. 1894.

Litten, Virchows Archiv. Bd. LXX.

v. Recklinghausen, Allgemeine Pathologie. 1883.

Arschink, Zeitschrift für Biologie. Bd. XXVI.

Sauerstoffaufnahme.

Die Vorstellung, daß zu den wesentlichsten Bedingungen für Gedeihen und Wachstum des fötalen Organismus auch der volle Zutritt von Sauerstoff gehört, daß seine Sauerstoffatmung eine absolute Notwendigkeit darstellt, und daß ferner die in Verkettung mit den übrigen Stoffwechselvorgängen als ein Produkt der physiologischen Verbrennung entstandene Kohlensäure ausgeschieden werden muß, der fötale Haushalt somit als obligate Aerobiose anzusprechen sei, reicht bereits in das vorige Jahrhundert zurück. Gemäß den historischen Untersuchungen von B. Schultze war bereits vor der Reindarstellung des Sauerstoffes durch Pristley von Mayow die Behauptung aufgestellt worden, daß die Plazenta beim Fötus die Funktion der Lunge habe, indem sie außer dem Nährmaterial auch Sauerstoff, den Spiritus nitroaëreus, dem Fötus durch den Nabelstrang spende; der Fötus mache keine Atembewegungen, weil er sich im Zustande der Apnoe befinde, ebensowie der durch Transfusion arteriellen Blutes apnoisch gemachte Hund. Eine direkte Beobachtung des Farbenunterschiedes von Nabelvenen- und Nabelarterienblut und die damit verbundene Folgerung des höheren Sauerstoffgehaltes des ersteren stellten Joh. Müller und P. Scheel an. Die spektroskopische Untersuchung des Nabelvenenblutes und der konstante Nachweis der charakteristischen Absorptionsstreifen des Oxyhämoglobins bei Tierföten rührt von Albert Schmidt, einem Schüler Preyers, her. Die gleiche Untersuchungsmethode auch auf das Venenblut des menschlichen Neugeborenen übertragen zu haben, ist ein Verdienst Zweifels. Preyer stellte dann weiterhin die Abhängigkeit der Arterialisierung des Fötalblutes von dem Sauerstoffgehalt des mütterlichen Hämoglobins dadurch fest, daß er bei künstlich erzeugter Dyspnoe des Muttertieres auch die Nabelvene alsbald dunkel werden sah. Über die Menge von Sauerstoff, welche aber durch die Plazenta aus dem mütterlichen Organismus in den fötalen übertritt, herrschen bis in die Gegenwart weitgehende Meinungsverschiedenheiten. Pflüger und Zuntz halten das Sauerstoffbedürfnis des fötalen Organismus für gering und nennen zur wissenschaftlichen Begründung

dieser Anschauung den geringen Wärmeverlust und die geringe Energie seiner Muskelleistungen. Die gegenteilige Ansicht vertreten Zweifel und Bohr; insbesondere sind es die sorgfältigen Untersuchungen des letzteren (in Skandinavisches Archiv für Physiologie, Bd. X, Nr. 6), welche den Beweis dafür erbrachten, daß der Stoffwechsel des Embryo, den man bisher für sehr geringen Umfanges im Vergleiche mit dem des Erwachsenen gehalten, da der Fortfall der Abkühlung und der Muskelbewegungen eine beträchtliche Respiration überflüssig erscheinen ließ, im Gegenteile zum mindesten dieselbe Größe erreiche wie der der Mutter, ja in den meisten Fällen ihn noch übertreffe.

Auch bezüglich der verschiedenen obwaltenden Momente beim Gasaustausche im Organismus überhaupt haben die grundlegenden Untersuchungen Chr. Bohrs eine völlige Wandlung der Anschauungen herbeigeführt. Man hatte vorher für die Aufnahme von Sauerstoff in den Lungenalveolen ausschließlich von den Gesetzen der Diffusion gesprochen. Gegen die Vorstellung nun, daß die Änderungen des Gasgehaltes, welche das Blut während der Zirkulation durch die Lunge erfährt, nur bedingt sei durch Änderungen der Gasspannung in der Umgebung, ist Bohr aufgetreten; kraft seiner Versuche, wo die Tensionen von solchen Werten waren, daß die Ursache des Gaswechsels nicht in einfachen Diffusionsverhältnissen gesucht werden konnte, indem die Gase sich in der Richtung vom niedrigeren zum höheren Drucke bewegt hatten, nimmt er den Gaswechsel in der Lunge als Folge einer Art Drüsenwirkung an, das Lungengewebe spiele sowohl bei der Sauerstoffaufnahme als bei der Kohlensäureabgabe eine aktive Rolle. Zu ähnlichen Anschauungen gelangten auch L. Smith und Haldane: Die Diffusionstheorie zur Erklärung der Sauerstoffaufnahme aus der Lungenluft ins Lungenblut sei unzureichend, da unter gewissen Bedingungen die Sauerstoffspannung im Lungenblute bis zur dreifachen Höhe der Sauerstofftension der Alveolenluft ansteigen kann; der respiratorische Gaswechsel wird auf eine Art sekretorische Tätigkeit der zelligen Elemente des Lungenparenchyms zurückzuführen sein. Im übrigen steht die hier beobachtete gassekretorische Tätigkeit nicht mehr vereinzelt da; eine ähnliche Fähigkeit, Sauerstoff aufzunehmen und zu verdichten, besitzt beispielsweise nach den Untersuchungen Alfr. Jägers auch die Schwimmblase der Fische; sie ist eine echte »Sauerstoffdrüse« (Pflügers Archiv. Bd. XCIV).

Inwiefern also bei der normalen Lungenatmung rein physikalische Bedingungen, oder nebenher auch spezifische Leistungen der Gewebselemente in Betracht kommen, ist noch strittig; unsere Aufgabe sei

es hier, die Bedingungen kennen zu lernen, an welche der Gasaustausch zwischen maternem und kindlichem Blute geknüpft ist.

Zunächst müssen wir uns darüber klar werden, daß die Plazenta, welche erwiesenermaßen den Schauplatz lebhafter respiratorischer Vorgänge darstellt, hinsichtlich dieser respiratorischen Verhältnisse eine biologische Ausnahmsstellung einnimmt. Bei der Lungenatmung erfolgt der Gasaustausch zwischen atmosphärischer Luft und dem kreisenden Lungenblute, bei der Kiemenatmung zwischen dem im Wasser absorbierten Sauerstoff und dem Blute dieses Atmungsapparates, bei den niederen Lebewesen, den Protozoen und Cölenteraten, wo es noch zu keiner Ausbildung differenzierter Atmungsorgane gekommen ist, wo vielmehr die gesamte äußere Körperbedeckung dem Gasaustausche dient, gleichfalls zwischen dem Sauerstoff des Wassers und der Gewebsflüssigkeit des Körperparenchyms. Wir haben also durchwegs den Austausch zwischen zwei Lösungen vor uns, zwischen einer Gaslösung auf der einen und der Körperflüssigkeit, beziehungsweise der in den roten Blutkörperchen enthaltenen Hämoglobinlösung auf der anderen Seite; da können wir von einer Osmose sprechen, da sind wir auch berechtigt, die Gesetze der osmotischen Strömungen auf den konkreten Fall zu übertragen. Bei der Plazenta ist dies nun anders: In ihrer Organisation liegt schon das morphologische Kriterium für die Vorgänge des Gasaustausches; die große Oberfläche, welche die vielfach verästelten Chorionzotten dem mütterlichen Blute darbieten, mit der Bestimmung, bei den assimilatorischen Vorgängen möglichst breit mit demselben in Berührung zu sein, macht dieselben allerdings zur Aufnahme des Sauerstoffes geeignet; der Austausch erfolgt aber zwischen zwei Blutsorten verschiedenen Sauerstoffgehaltes: Auf Seite der Mutter befindet sich das Oxyhämoglobin, also der Sauerstoff an die roten Blutzellen durch chemische Bindung gekettet, auf Seite des Kindes finden wir das Hämoglobin der roten Blutscheiben sauerstoffrei, beziehungsweise sauerstoffarm; und diese beiden Hämoglobinlösungen treten nun miteinander in Wechselwirkung.

Sollen wir nun die Vorgänge des plazentaren Gasaustausches einer wissenschaftlichen Analyse zugänglich machen, so fragen wir zu allererst den Physiker, ob es möglich sei, daß diese beiden Hämoglobinlösungen überhaupt miteinander in osmotische Relation kommen, da wir ja auf der einen (der mütterlichen) Seite das Sauerstoffgas in chemischer Bindung mit dem Hämoglobin finden, auf der anderen (der kindlichen) die reine Hämoglobinlösung vor uns haben. Darauf erhalten wir ein kategorisches »Nein« zur Antwort. Würden mütterliches

und kindliches Blut echte Gaslösungen sein, dann müßte, den Diffusionsgesetzen folgend, im allgemeinen der Sauerstoff von dem Orte größerer Dichte zum Orte der geringeren Dichte hinüberwandern. Diese Diffusionsbewegung wäre vielleicht eine rasche, oder aber eine außerordentlich langsame. Durch Versuche von Hoppe-Seyler und Hüfner wurde beispielsweise festgestellt, wie träge der Sauerstoff durch Diffusion in die Tiefe dringt, selbst wenn der Diffusionsvorgang durch Strömung und Wellenschlag beschleunigt wird. Nun stellt aber das Blut keine Gaslösung dar; das Plasma ist nahezu frei von Sauerstoff, es enthält davon nur soviel, als der außerordentlich geringen Lösungsfähigkeit seines Wassers entspricht, die große Sauerstoffmenge ist vielmehr an die roten Blutkörperchen gebunden, welche die Sauerstoffträger repräsentieren, wo der Sauerstoff in lockerer chemischer Bindung durch schwache chemische Affinitäten festgehalten wird. Um einen osmotischen Gasaustausch zwischen Mutter und Kind zu ermöglichen, muß der Sauerstoff aus seiner chemischen Bindung, die ihn ans Hämoglobin kettet, befreit werden; denn nur dann kann er nach dem Vorhergehenden in Wechselwirkung mit dem reduzierten Hämoglobin des Kindes treten. Soll derselbe somit frei werden, so muß als Ursache für seine Dissoziation eine Änderung in dem Bindungsvermögen des Blutes für die Gase vor sich gehen, die wir wohl nur auf eine Einwirkung von seiten des Plazentargewebes werden beziehen müssen. Die Notwendigkeit der Annahme eines derartigen auslösenden Faktors, ohne welchen der Gasaustausch zwischen Mutter und Kind kaum verständlich wäre, findet bei Preyer volle Würdigung, wenn er schreibt (l. c.): »Auch für die Plazentaratmung bildet übrigens der Übergang des Sauerstoffes vom mütterlichen Blut in das fötale eine große theoretische Schwierigkeit. Denn auf der einen Seite befindet sich Sauerstoffhämoglobin, auf der anderen sauerstoffreies Hämoglobin oder dieses mit wenig O_2 Hb, und die Gesamtheit des Hämoglobins haftet beiderseits an den farbigen Blutkörpern. Weshalb zerfällt nun das mütterliche Oxyhämoglobin, indem es seinen Sauerstoff an das Hämoglobin des Fötus abgibt? Unter scheinbar denselben Umständen findet mütterlicherseits die Dissoziation, kindlicherseits die Assoziation des Sauerstoffes und Hämoglobins statt. Vielleicht handelt es sich hier um eine Art Massenwirkung, indem viel sauerstoffreies Hämoglobin mit relativ wenig Sauerstoffhämoglobin in gegebener Zeit in Beziehung tritt.«

Die Möglichkeit einer experimentellen Prüfung dieses Problems der plazentaren Sauerstoffaufnahme »ohne spezifisches Respirations-

organ« (Preyer), des Äquivalentes der Lungenatmung, schien mir nun nach den Erfahrungen über die assimilatorische Funktion der menschlichen Plazenta für die Hauptgruppen der Nährstoffe dann gegeben, wenn in Analogie mit den zur Assimilation notwendigen fermentativen Körpern, welche die chemischen Leistungen der Zelle verursachen und die Bedingungen der Zellfunktion schaffen, auch ähnliche Faktoren für die Übertragung des Sauerstoffes von Mutter auf Kind im Plazentargewebe zu finden waren. Ein Fundament für eine präzise Forschung schien also damit gewonnen, als in der Plazenta das reichliche Vorhandensein eines »Oxydationsfermentes«, beziehungsweise deren Mehrzahl, nachgewiesen wurde, und weiterhin als unterstützendes Moment zur Erleichterung des Sauerstoffübertrittes eine Summe physikalischer Bedingungen als vorhanden erkannt wurden, welche diese Wanderung der Gase in günstigem Sinne zu beeinflussen vermögen.

Angesichts des Umstandes, daß das Thema der Sauerstoffübertragung im Tierkörper im allgemeinen ein etwas abseitsliegendes ist, dasselbe aber anderseits gegenwärtig ein erhöhtes aktuelles Interesse beansprucht, da es mannigfache Anregungen für das Verständnis physiologischer Vorgänge gebracht hat, dürfte es nicht unangebracht sein, eine kurze Skizze von der modernen Entwicklung der von Schönbein inaugurierten Lehren zu geben.

Die klassischen Arbeiten dieses Autors hatten auf die Zustandsveränderungen hingewiesen, welche gewisse Formen gebundenen Sauerstoffes durch die Einwirkung von Oxydulsalzen erleiden, und hatten bewiesen, daß der so veränderte Sauerstoff mit »ozonidischen« Eigenschaften auf sauerstoffbegierige Substanzen ausgestattet sei. Weiterhin zeigte dann Schönbein, daß den roten Blutkörperchen ein Stoff innewohnt, welcher ähnliche Eigenschaften besitzt, wie sie den Oxydulen zukommen, und er schuf den Terminus »Sauerstoff-Polarisation«; und gleichzeitig stellten diese Arbeiten die Wahrscheinlichkeit in Aussicht, auch in den Geweben des tierischen Organismus ähnliche Substanzen zu finden, welche »die gleichen chemisch-physikalischen Wirkungen hervorzubringen vermöchten, welche wir den roten Blutkörperchen beimessen, und daß somit nicht bloß im Blute, sondern auch noch in und an anderen Teilen des Körpers Oxydationen stattfinden müssen«. In der Tat erschien bald darauf (1862) ein Aufsatz Schönbeins über die Verbreitung katalytischer Materien im Tier- und Pflanzenreich: So wie das Platinmohr, welches als Vorbild für diesen chemischen Prozeß hingestellt wird, wirken die genannten Stoffe im Sinne einer Zustandsänderung des im Wasserstoffperoxyd enthaltenen Sauerstoffes,

welcher in den Zustand ozonidischen Sauerstoffes übergeht, und zwischen der »katalysierenden« und der »ozonübertragenden« Wirkung bestehen nahe Beziehungen. Derartige Fermente mit der Fähigheit, teils als Sauerstofferreger, teils als Sauerstoffträger wirksam zu sein, beziehungsweise gelegentlich beide Eigenschaften in sich zu vereinigen, wurden nun zunächst im Pilzgewebe, ferner in keimfähigen Pflanzensamen nachgewiesen; neuere Arbeiten brachten Kenntnisse über die Oxydationsfermente in tierischen Geweben. So wurde die Frage der »Aktivierung« oder »Erregung« des Sauerstoffes bei intravitalen Prozessen insbesondere durch die verdienstvollen Arbeiten von Schär, Hoppe-Seyler und Traube gefördert. An diese Beobachtungen knüpfen nun eine Reihe neuerer Untersuchungen an, welche die große Rolle beleuchten, die sauerstoffübertragende oxydative Fermente im Haushalte des tierischen Organismus spielen. Von französischen Autoren seien die Namen Bourquelot, de Rey-Pallhade, Abelous und Biarnès, Chodat und Bach, von deutschen Schmiedeberg, Salkowski, Pohl, Ehrlich, Jacoby, Jaquet, Röhmann und Spitzer, Engler genannt. Die Oxydationsfermente vermögen nach diesen Untersuchungen die Oxydation gewisser Alkohole und Aldehyde der aromatischen Reihe zu bewirken, außerdem aber auch bestimmte Farbstoffbildungen (z. B. Bildung von Indophenol) hervorzurufen; in Übereinstimmung mit den Resultaten Schönbeins zeigten die Oxydationsfermente der Gewebe stets neben der sauerstofferregenden Wirkung auch sauerstoffübertragende Eigenschaft. Unterschiede ergaben sich bei den einzelnen Geweben je nach der spezifischen Energie des Sauerstofferregers.

Im Anschlusse an diese Ausführungen, welche sich vornehmlich an die Darstellung von Schär halten, sei noch auf die neuen Untersuchungen Englers hingewiesen. Danach kann bei der Sauerstoffübertragung eine Vermittlung durch dritte Körper (»Translatoren«) stattfinden, oder aber es findet eine atomistische Überwanderung statt, wobei sauerstoffhaltige Körper an andere, die ihnen gegenüber als Reduktionsmittel wirken, ihren Sauerstoff abgeben. Die typische Aufeinanderfolge der inneren Vorgänge, wie sie eben nur bei langsam verlaufenden Oxydationsprozessen beobachtet werden kann, ist bei rascherem Ablaufe der einzelnen Etappen nicht im besonderen zu verfolgen, und wir sind daher auf das Studium der Zwischenreaktionen angewiesen; immer handelt es sich um molekulare Aufnahme, dann Übertragung des Sauerstoffes an den Akzeptor.

In diesem Sinne verknüpfen sich die Vorstellungen über tierische Oxydation auf das engste mit den Lehren über zelluläre Ferment-

reaktion, und es ist Aufgabe der Zellphysiologie, derartige auslösende, wirksame Stoffe in den verschiedenen Organen kennen zu lernen. Können wir nun aber auch heute schon sagen, daß die Fähigkeit, Sauerstoff abzuspalten und zu übertragen, den tierischen Geweben ganz allgemein zukommt, so sind wir doch noch weit von dem Ziele fern, das Wesen der physiologischen Oxydationsvorgänge oder gar die nähere Beschaffenheit der dieselben einleitenden und fördernden Substanzen zu kennen. Das eine aber können wir doch heute schon sagen, daß diese Stoffe ein selbständiges Agens darstellen, und sich somit nicht mit anderen Fermenten identifizieren; wir wissen fernerhin, daß diese wirksamen Prinzipien (im allgemeinen als Oxydasen bezeichnet) einer Isolierung aus den Organen zugänglich sind und die üblichen Fermentreaktionen geben, und daß sie auch insoferne mit den Fermenten übereinstimmen, als kleine Mengen derselben in einer gewissen Zeit große Mengen von Sauerstoff zu übertragen vermögen.

Bei der Fülle der Beobachtungen, welche über diese Körper und die von denselben hervorgerufenen Wirkungen vorliegen, muß aber betont werden, daß sich die Prozesse, welche durch sie ausgelöst werden, nicht durchwegs chemisch identifizieren lassen. Nach den grundlegenden Untersuchungen von R. Chodat und A. Bach (im Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 36, 606) erweisen sich die »Oxydasen« stets als ein Gemenge von Sauerstoffüberträgern und Sauerstofferregern (»aktivierender Bestandteil«).

Die Reaktionen nun, mittels welcher sich die »sauerstofferregende« Kraft des Plazentargewebes nachweisen läßt, sind die gleichen, welche zur Ermittlung der oxydativen Eigenschaften verschiedener Gewebe angegeben wurden. Da diese Reaktionen zum Teil aber auch dem Blute zukommen, so mußte, um die erlangte oxydative Wirkung tatsächlich auf das Plazentargewebe beziehen zu können, maternes und fötales Blut nach Möglichkeit aus der Plazenta weggeschafft werden; dies geschah dadurch, daß dieselbe in sterilem Wasser abgespült und daß außerdem mittels einer Injektionsspritze durch die Nabelgefäße physiologische Kochsalzlösung durchgespült wurde. Dann wurde die Plazenta rasch zerkl inert und Stücke derselben in die Chromogenlösung gebracht. Von den Versuchen seien genannt:

1. Einer Lösung von α-Naphtol, Natriumkarbonat und Paraphenylendiamin (1:100) wird Plazentarbrei beziehungsweise Plazentarstückchen zugefügt und der Reagenskolben in den Brutschrank gestellt. Schon nach einigen Minuten nimmt die anfangs farblose oder lichtrosa gefärbte Flüssigkeit einen blauen Farbenton an, der bald in ein tiefes

Dunkelblau (durch Indophenolbildung) übergeht. Die Reaktion bleibt aber aus, wenn die Plazenta vorher gekocht wurde. Im übrigen zeigten bei verschiedenen Versuchen die Plazenten Unterschiede bezüglich der Schnelligkeit des Eintrittes der Farbstoffbildung. Hervorgerufen wird die Reaktion durch Überführung der genannten Substanzen in die Oxydationsstufe mit Hilfe des vom Gewebe aktivierten Sauerstoffes (Verfahren von Roehmann-Spitzer).

2. Eine wässerige, farblose Lösung von reinem kristallisiertem Guajakol nimmt nach Beimengung von Plazentarbrei eine granatrote Färbung an (Verfahren von Bourquelot).

3. Frisch bereiteter Plazentarbrei, einer halben reifen Plazenta entsprechend, wird einer physiologischen Kochsalzlösung (400 *g*), in welche 1·0 Salizylaldehyd eingetragen ward, zugesetzt, der Kolben kräftig durchgeschüttelt und in den Brutschrank gestellt; nach Ablauf von vier Stunden, während welcher Zeit die Mischung im Kolben einige Male tüchtig durcheinandergemengt wurde, wird der Gehalt der abfiltrierten Flüssigkeit an Salizylsäure bestimmt; derselbe beträgt rund 50 *mg*. Vom Salizylaldehyd wissen wir, daß er vom Blute überhaupt nicht oxydiert wird, somit muß die stattgehabte Oxydation auf das Gewebe bezogen werden (Verfahren nach Jaquet und Schmiedeberg).

Diese Reaktionen, die als Indikatoren für Sauerstofferreger angesehen werden und deren positiver Ausfall den Nachweis derartiger wirksamer Substanzen im Plazentargewebe erbringt, müssen wohl auch als beweisend dafür gelten, daß Sauerstofferreger und Sauerstoffüberträger in der lebenden Plazenta tätig sind. Mit dem Nachweise des Vorhandenseins von Oxydationsfermenten im Plazentargewebe sind wir aber vielleicht der Möglichkeit einer Erklärung der beim Sauerstoffaustausch zwischen Mutter und Kind stattfindenden Prozesse um einen Schritt näher gekommen; wir haben eine Vorstellung davon gewonnen, wie wir uns die Abspaltung des Sauerstoffes aus seiner chemischen Bindung an das Hämoglobin der mütterlichen Blutscheiben erklären können. Auch bezüglich des Sauerstoffüberganges würde somit die Plazenta nicht bloß als permeable Membran funktionieren; vielmehr vollzieht sie die Leistung eines selbsttätigen Organes. Wie bei den übrigen Spaltungsvorgängen aber, welche durch die Tätigkeit der plazentaren zelligen Elemente hervorgerufen und vermittelt werden, so stehen wir auch hier wieder vor der Fragestellung, ob diese Prozesse durch Kontaktwirkung ausgelöst werden, oder ob die wirksamen Stoffe in die umgebende Flüssigkeit diffundieren (Graham). Für eine Kontaktwirkung der Fermente im allgemeinen sprechen die Befunde von

Bredig (Anorganische Fermente. 1901), wonach durch kinetische Untersuchungen eine auffallende Ähnlichkeit der Enzymwirkungen mit der Kontaktwirkung des kolloidalen Platins erwiesen wurde. Fermente, denen die moderne Biochemie eine so hervorragende Rolle beim Ablauf der vitalen Vorgänge vindiziert, sind eben in ihren Wirkungen mit den »Katalysatoren« wesensverwandt (Ostwald).

Der weitere Weg, welchen nun der freigemachte Sauerstoff zurückzulegen hat, ist das Plazentargewebe als solches und die fötale Kapillarwand. Es ist nun fraglich, ob diese Strecke in dem Sinne durchwandert wird, daß sich der Sauerstoff ans Ferment anlegt, wie wir dies sonsthin bei den Enzymen beobachten, und dann von demselben wieder an die zu oxydierenden Substanzen abgegeben wird, oder ob eine Diffusionsbewegung im üblichen Sinne stattfindet zum Zwecke des Ausgleiches der Gaskonzentrationen. Wir werden weiterhin sehen, daß gerade im Plazentargewebe besonders günstige Bedingungen für eine derartige Diffusion von Gasen gegeben sind. Die Diffusion des Sauerstoffes durch das Chorionepithel und durch die Kapillarwand der fötalen Gefäße würde sich dann in der Weise vollziehen, daß von den maternen roten Blutkörperchen der aus denselben austretende Sauerstoff ins Plazentargewebe und durch die Kapillarwand an die kindlichen Erythrocyten gelangt, mit deren Hämoglobin er wieder in lockere chemische Bindung tritt.

In großen Zügen würde sich somit der Sauerstoffübergang aus dem mütterlichen ins fötale Blut noch am ehesten mit den Vorgängen in Parallele setzen lassen, die man als »innere Atmung« bezeichnet. Pflüger hatte nachgewiesen, daß der Sitz der tierischen Oxydationen die Gewebe seien, Jaquet formulierte diesen Satz dahin, daß die Oxydationen der Gewebe unter dem Einflusse von Fermenten zustande kommen, in ähnlichem Sinne, wie dies bereits von Ranke (in »Grundzüge der Physiologie des Menschen«, 1872) bei der Besprechung des Kapitels »Gewebsatmung« angedeutet worden: Die »Sauerstoffaufnahme ist ein chemischer Vorgang. Die Gewebe entziehen dem Hämoglobin den locker gebundenen Sauerstoff und binden ihn fester an ihre Bestandteile« (Ranke). Eine ähnliche Auffassung, die plazentare Respiration mit den Vorgängen der Gewebsatmung zu analogisieren, findet sich übrigens auch bei Wiener (Zur Frage des fötalen Stoffwechsels, Archiv für Gynäkologie. Bd. XXIII, S. 210), »indem doch höchst wahrscheinlich das fötale Blut respektive dessen Hämoglobin den Sauerstoff ebenso aus dem mütterlichen Blute anzieht, wie es die sauerstoffreien oder nur minimale Mengen Sauerstoff enthaltenden mütterlichen Gewebe tun«.

Während aber in den Geweben der überwandernde Sauerstoff der Oxydation leicht verbrennlicher Stoffe dient, wird er beim plazentaren Austausch im wesentlichen dazu verwendet, ans Hämoglobin der kindlichen roten Blutzellen gebunden zu werden. Trefflich sehen wir die Verschiedenheit der früheren Anschauungen über Gasaustausch im lebenden Organismus gegenüber den heute gültigen Vorstellungen durch die einleitenden Worte von Löwy und Zuntz (in der Arbeit »Über den Mechanismus der Sauerstoffversorgung des Körpers«, Dubois-Reymonds Archiv, Physiologische Abteilung, 1904) gezeichnet: »Die scheinbar so einfachen physikalisch-chemischen Vorgänge des Sauerstoffaustausches zwischen Blut und Lungenluft einerseits, Blut und Geweben anderseits zeigen bei genauer Untersuchung derartige Abweichungen von dem, was wir nach unseren Kenntnissen der Dissoziation des Oxyhämoglobins erwarten sollten, daß hier offenbar noch manche der Aufklärung bedürftige Fragen vorliegen.«

Die genannte Publikation enthält auch eine Reihe interessanter Versuche über die Durchgängigkeit des Lungengewebes für Sauerstoff und andere Gase. Hüfner hatte auf Grund von Untersuchungen über die Wanderung von Gasen durch feuchte Lamellen und durch Platten von Hydrophan, dessen Poren mit Wasser gefüllt waren, die Anschauung ausgesprochen, daß in der Lungenwand gleiche Verhältnisse vorliegen und somit auch in der Lunge die Diffusionsbewegung wesentliche Hemmnisse zu überwinden hätte. Dem treten nun Löwy und Zuntz entgegen, gestützt auf Diffusionsversuche an Froschlungen; die Gewebssubstanz der Lunge verhalte sich nicht wie ein »von Wasseradern durchsetzter, für Gase undurchdringlicher Körper, sondern setzt im Gegenteil der Bewegung der Gase einen geringeren Widerstand entgegen als das durchtränkende Wasser«.

Sollen die Diffusionsvorgänge auch im Plazentargewebe, wie dies ja schon a priori zu fordern ist, leicht und ohne nennenswerte Schwierigkeit von statten gehen, so müssen hier Bedingungen gegeben sein, welche dem Durchwandern der Gase förderlich sind. Dies ließe sich in ähnlicher Weise prüfen, wie bei den zitierten Versuchen am Lungengewebe. Aber auch auf andere Art gelangen wir zur Überzeugung, daß tatsächlich in der Plazenta Bedingungen geschaffen sind, welche einen Gasaustausch ermöglichen und erleichtern. Es sind dies Momente, auf welche mich Herr Hofrat Sigm. Exner aufmerksam zu machen die Güte hatte. Herr Alfred Exner hatte nämlich die wichtige Beobachtung gemacht, daß Fette ungefähr viermal soviel auspumpbaren Sauerstoff enthalten als Wasser, eine Tatsache, die seitdem von Kühne

bestätigt worden; diese Größe der Absorption von Sauerstoff in Fett könne nun physiologisch nicht bedeutungslos sein. Vorher hatten schon Vogel und Reischauer (zitiert bei Exner) gefunden, daß durch eine Ölschicht atmosphärischer Sauerstoff leicht diffundiert. Fernerhin wissen wir aus den Untersuchungen von Filehne und Overton, daß Gase durch fettimprägnierte Membranen leichter hindurchtreten als durch fettfreie. Rekapitulieren wir nun die Befunde, die wir bei Gelegenheit der Fettresorption der Chorionzotte erhoben hatten, und welche uns lehrten, daß der Zottenmantel von einer mehr oder minder großen Zahl von Fettkörnchen stets durchsetzt sei, so haben wir wohl ein gewisses Recht, auch den Zottenmantel als eine von Fett imprägnierte Membran anzusehen, welche den Austausch der diffundierenden Gase zwischen den Kreisläufen von Mutter und Kind ohne Schwierigkeit von statten gehen läßt.

Die gleichen Bedingungen sind natürlich auch vorhanden, wenn es gelegentlich in Ausnahmsfällen zu einem Übergange von Sauerstoff vom Kinde zur Mutter kommt. Anders müssen aber die Verhältnisse liegen beim Übertritt von physiologischerweise im Blute nicht vorhandenen Gasen (Chloroform, Kohlenoxyd) aus dem mütterlichen in den fötalen Kreislauf. Die Bindungsverhältnisse des betreffenden Gases an das Hämoglobin der Mutter, beziehungsweise die Löslichkeit in den »lipoiden« Bestandteilen der Erythrocyten und des Plazentarepithels müssen hier für den eventuellen Übergang und für die Geschwindigkeit des Ablaufes dieser Vorgänge entscheidend sein.

Übersehen wir nun die geschilderten Momente, welche für den Sauerstoffübergang von Mutter auf Kind in Betracht kommen, so finden wir in dem die beiden Kreisläufe trennenden Organe, im Plazentargewebe, eine Summe chemischer und physikalischer Bedingungen geschaffen, welche einen raschen Austausch im Gasgehalte der beiden Blutsorten ermöglichen: Enzyme von hoher biologischer Aktivität, mit der Fähigkeit, Sauerstoff aus Bindungen abzuspalten, somit als Sauerstofferreger (vielleicht auch als Überträger) wirksam, und physiologische Fettimprägnation der osmotischen Membran.

Inwieweit die im Plazentargewebe vorhandenen Oxydasen weiterhin in Betracht kommen als Hemmungsfaktoren beim Übergange von Toxinen von Mutter auf Kind, kann hier nicht Gegenstand der Erörterung sein; es genüge der Hinweis darauf, daß exakte Forschungen über die giftzerstörende Wirkung dieser Substanzen vorliegen (Sieber).

Desgleichen mag das Vorhandensein von Oxydationsfermenten in der Plazenta uns möglicherweise eine Erklärung dafür bieten, weshalb Adrenalin, in die fötalen Blutbahnen eingebracht, nicht in die mütterliche Zirkulation gelangt, indem es eben durch die genannten Stoffe unschädlich gemacht wird (vgl. das Kapitel »Exkretion«).

Sollen wir aber nun zum Schlusse es versuchen, die biologische Rolle der Plazenta für den Haushalt des fötalen Organismus nach unseren Untersuchungen zu präzisieren, so werden wir sagen müssen, die Plazenta stelle ein Assimilationsorgan dar für Eisen, Eiweißkörper, Fette und für den Sauerstoff. Das Ausgangsmaterial, das Substrat, auf welches sich diese Funktionen erstrecken, wird von dem maternen Blute dargestellt. Die Vielzahl der Fermentwirkungen, welche von den zelligen Elementen ausgelöst werden, wird erklärlich durch eine bestimmte Topographie der Enzyme in den Zellen. Und den verschiedenen Fermenten kommt eine spezifische Wirkung zu; in dieser Richtung haben die Untersuchungen Emil Fischers mit Bestimmtheit den Beweis dahin erbracht, daß ein Enzym nur wirksam ist gegenüber einer Verbindung von gewisser Konfiguration, ja daß es selbst aus stereoisomeren Verbindungen eine Auswahl zu treffen imstande ist.

Literatur.

Alb. Schmidt, Sauerstoffhämoglobin im Fötusherzblut. Zentralblatt für die medizinischen Wissenschaften. 1874, Nr. 46.

Zweifel, Respiration des Fötus. Archiv für Gynäkologie. Bd. IX.

Preyer, Spezielle Physiologie des Embryo.

Cohnstein und Zuntz, Weitere Untersuchungen zur Physiologie des Säugetierfötus. Pflügers Archiv. Bd. XLII.

Smith und Haldane, The causes of absorption of oxygen by lungs. Journal of Physiol. XXI.

Schär, Die neuere Entwicklung der Schönbeinschen Untersuchungen über Oxydationsfermente. Zeitschrift für Biologie. Bd. XXXVII.

Engler und Weißberg, Kritische Studien über die Vorgänge der Autoxydation. 1904.

Spitzer, Die zuckerzerstörende Kraft des Blutes und der Gewebe. Ein Beitrag zur Lehre von der Oxydationswirkung tierischer Gewebe. Pflügers Archiv. Bd. LX.

Bourquelot, Sur l'emploi du Guajacol comme réactif des ferments oxydants. Compt. Rend. de soc. biolog. 1896, pag. 893.

Jaquet, Über die Bedingungen der Oxydationsvorgänge in den Geweben. Archiv für experimentelle Pathologie. Bd. XXIX.

Alfr. Exner, Anwendung der Engelmannschen Bakterienmethode auf die Untersuchung tierischer Gewebe. Akademie der Wissenschaften. Sitzungsberichte. CVI.

Pflüger, Über die Diffusion des Sauerstoffes, den Ort und die Abspaltung etc. Pflügers Archiv. Bd. VI.

Kühne, Über die Bedeutung des Sauerstoffes für die vitale Bewegung. Zeitschrift für Biologie. Bd. XXXVI und XXXVII.

Filehne, Über die Durchgängigkeit der menschlichen Epidermis für feste und flüssige Stoffe. Berliner klinische Wochenschrift, 1898, Nr. 3, und Arch. internat. de pharmacodynam. et de thérapie. 1900.

Overton, Über die allgemeinen osmotischen Eigenschaften der Zelle, ihre vermutlichen Ursachen und ihre Bedeutung für die Physiologie. Vierteljahrsschrift der naturforschenden Gesellschaft zu Zürich. 1899.

Sieber, Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. XXXII.

ANHANG.

a) Die Aufnahme vitaler Farbstoffe.

Die hervorragende Rolle, welche von vielen Seiten der Methode der vitalen und supravitalen Färbung der Gewebe eingeräumt wird, ließ eine Studie über die Aufnahmsfähigkeit der plazentaren Elemente für derartige Farbstoffe wünschenswert erscheinen; wird doch von autoritativer Seite behauptet, daß »wir dieser Methode wichtige Aufschlüsse über Morphologie und Biologie der Zellen verdanken« (Arnold, Mitteilungen über vitale und supravitale Granulafärbung. Anatomischer Anzeiger. 1903, Bd. XXIV). Das Wesen dieser Färbung beruht darauf, daß basische Anilinfarbstoffe in der Form ihrer käuflichen Salze von tierischen und pflanzlichen Zellen leicht aufgenommen werden; und dieses Verhalten der lebenden Zelle hat wieder seine Begründung darin, daß die äußere Begrenzung des Zellprotoplasma vermöge der »lipoiden« Beschaffenheit (Overton, Jahrbuch der wissenschaftlichen Botanik. 1900, S. 669) für genannte Farbstoffe durchlässig ist. Am häufigsten kommt für derartige Untersuchungen das, in die Reihe der Chinonimidfarbstoffe gehörige Toluylenrot (»Neutralrot«) zur Verwendung. Ob freilich alles, was sich damit intra vitam färbt, auch tatsächlich lebend ist, bleibt zunächst strittig; Heidenhain verneint es, Arnold hingegen neigt der Ansicht zu, daß die Anordnung der nun gefärbten Körnchen der Ausdruck einer Phase ihrer Funktion sei. Von Bedeutung für die Frage der Dignität vitaler Färbung ist die Beobachtung von Przesmycki (in Sitzungsbericht der Gesellschaft für Morphologie und Physiologie in München, 1899, Heft 1) an tierischen Objekten geworden, daß die mit Neutralrot gefärbten Kerne den ganzen Teilungsprozeß durchmachten, was wohl dafür sprechen mag, daß tatsächlich Gewebsbestandteile im Vollbesitze ihrer Lebensfunktionen den Farbstoff begierig aufzunehmen vermögen.

Stückchen frisch gewonnener Plazenten wurden nun in eine derartige filtrierte Neutralrot-Kochsalzlösung gebracht und nach Ablauf

weniger Minuten unter dem Mikroskop untersucht. Die Bilder, welche man in dieser Weise erhält, sind völlig gleichförmige. Während alles (darunter auch das Syncytium) ungefärbt blieb oder einen leichten Stich in Rosa annahm, treten die »vakuolären« Zellen des Stratum proprium der Zotte tief saturiert gefärbt hervor und beherrschen die Bildfläche. Die Granula derselben sind es, welche den Anilinfarbstoff begierig aufgenommen haben und nun festhalten. Vereinzelt sieht man auch rote Körnchen in den spindeligen Zellen des eigentlichen Zottenbindegewebes. Läßt man die Zotte aber durch längere Zeit der Einwirkung der Farbstofflösung ausgesetzt, so schwindet wieder die Tinktion der Granula und andere Gewebselemente erscheinen mehr minder stark gefärbt. Nach Ehrlich-Metschnikoff färben sich mit Neutralrot alle von den Zellen durch Phagocytose aufgenommenen Stoffe, und wir sind nach deren Angaben auch berechtigt, die tiefrote Färbung als charakteristisch für eine bei diesem Assimilationsvorgang tätige Substanz sauren Charakters anzusehen. Die Granulabilder der genannten Zellen des Zottenkörpers bei Behandlung mit Toluylenrot haben nun tatsächlich eine große morphologische Ähnlichkeit mit denen, welche man bei Behandlung mit Saffranin oder mit Osmiumlösungen erhält, und man kann sich kaum des Gedankens erwehren, daß wir hier wichtige Strukturbestandteile der Zelle vor uns haben, denen auch funktionell eine bedeutungsvolle Rolle zukommt, durch die Beteiligung an Stoffaufnahme und Abgabe, Stoffwanderung und Austausch.

---

b) Der plazentare Übergang von Bakterien, Agglutininen, Lysinen und Antitoxinen.

Über das Problem, ob die normale Plazenta den Übergang von Mikroben von Mutter auf Kind gestattet, liegen Arbeiten aus der klassischen Feder von Lubarsch und Birch-Hirschfeld vor. Fordert das praktische Interesse an dieser Frage die Klarstellung von Tatsachen, ob intrauterin der Fötus überhaupt infolge seiner symbiotischen Verkettung mit dem mütterlichen Organismus durch die Plazenta infiziert werden könne, so ist es Ziel der wissenschaftlichen Forschung, die Bedingungen dieses Überganges der Noxe kennen zu lernen. Die Untersuchungen der beiden genannten Autoren knüpfen an einige vorhergehende Mitteilungen an. Da die Plazenta ein lebendes Organ ist, anderseits aber die Mikroorganismen gleichfalls Lebewesen repräsentieren, so können unter scheinbar gleichen Umständen mannigfache

Wechselwirkungen sich hier ergeben, welche die Ergebnisse der Untersuchungen wesentlich zu beeinflussen vermögen; dies erklärt die weitgehenden Meinungsdifferenzen der Autoren. Wolff hatte die Behauptung aufgestellt, daß der seltene Übergang der Milzbrandbazillen auf den Fötus die Ursache in der Plazenta habe: Dieselbe bilde zu allen Zeiten der Schwangerschaft eine unüberschreitbare Schranke. Nur wenn pathologische Veränderungen in ihr vorkommen, könne der Übergang stattfinden, und als vornehmstes begünstigendes Moment hierfür seien Hämorrhagien anzusehen, die infolge von Bazillenthromben entstünden. Auch Malvoz ist der Ansicht, daß der Übertritt der Bakterien von Mutter auf Kind an Läsionen des Zottenepithels gebunden sei, und Virchow betont, daß pathologische Veränderungen geringfügiger Natur (Zirkulationsstörungen, Stasen und Thrombosen) genügen, um in ihrem Gefolge ein Durchwandern von Mikroorganismen durch die Plazenta zu begünstigen. Gewebsläsionen der Plazenta sind aber viel häufiger auf die pathogene Wirksamkeit der Bakterien selbst zurückzuführen; und gesellt sich noch eine besondere Vermehrungsfähigkeit derselben hinzu, so bildet die Summation der beiden Faktoren im speziellen Falle günstige Chancen für die Überwindung der plazentaren Schranke. Mithin sind die von Krukenberg mit Reinkulturen des Bacillus prodigiosus ausgeführten Versuche für die Frage der plazentaren Infektion nicht verwertbar, da diese Bakterienart ohne spezifische Wirksamkeit aufs Versuchstier rasch in dessen Blute zugrunde geht. Die Mitteilungen von Ernst und Eberth beweisen die Möglichkeit des Überganges von Typhusbazillen von der Mutter auf den Fötus; aber die Bedingungen hierfür erfahren wir hier nicht. Gleichfalls positive Beobachtung teilt Hildebrandt mit; die Anordnung der Typhusbazillen im fötalen Blute spricht in seinem Falle gemäß den Angaben dieses Autors für eine prämortale Ausschwemmung derselben nach begonnener Wehentätigkeit und partieller Plazentalösung. Diesen Mitteilungen stehen Beobachtungen mit negativen Befunden gegenüber: Fälle von E. Fränkel und Kiderlen, Schmorl. Aus dem Blute des Fötus einer an Cholera erkrankten Mutter züchteten Tizzoni und Cattani die spezifischen Bazillen; dagegen hatte Lustig bei sieben gleichen Untersuchungen durchwegs negative Resultate. Den Übergang von Pneumoniekokken auf die Frucht beobachteten Netter und Schmorl. In einem Falle von schwerer Dysenterie konnte Markwaldt bei dem frühgeborenen Kinde, welches nach der Geburt noch zwei Stunden gelebt hatte, aus dem Blute des rechten Ventrikels den Kruseschen Dysenteriebazillus züchten; und mikroskopisch zeigte der Darm Veränderungen, wie sie

beim Frühstadium der Dysenterie vorzukommen pflegen. Aber über den Modus des Durchtrittes der Bazillen durch die Plazenta erfahren wir nichts. Für die Spirillen der Febris recurrens, die mit lebhafter Eigenbewegung ausgestattet sind und vermöge dieser Eigenschaft die plazentare Scheidewand zu durchwandern prädestiniert erscheinen, ist der Übergang auf den Fötus durch die Beobachtung von Spitz und Albrecht sichergestellt. Für das Kontagium der Syphilis ist es durch einige Beobachtungen (Lesser) erwiesen, daß dasselbe während der Gravidität — bei akuter Infektion der Mutter in der Schwangerschaft — auf das Kind übertragen werden kann; noch häufiger aber sind die Fälle, wo unter diesen Bedingungen Kinder zur Welt kamen, die auch pathologisch-anatomisch keine Spur einer Infektion an sich trugen. Auch bei der Variola tritt trotz ihres ausgesprochen hämorrhagischen Charakters der Übergang auf den Fötus durchaus nicht regelmäßig ein; es müssen also auch hier zur Ermöglichung eines Übertrittes noch besondere Bedingungen erfüllt sein. Für das Kontagium der Vaccine ist ein einwandfreier Beweis des Überganges in den Fötus nicht erbracht; im Gegenteil, es spricht gerade die Empfänglichkeit der Neugeborenen derartiger Schwangerer für die Impfung dafür, daß sie das Kontagium nicht überkommen hätten.

Hier setzen nun die Untersuchungen von Lubarsch ein; dieselben erstrecken sich auf Experimente mit Milzbrand, Diplococc. pneumon. und Bac. enteritidis (Gärtner) an weißen Mäusen, Ratten, Kaninchen und Meerschweinchen, und sollten als Ziel die Aufklärung der Bedingungen eines eventuellen Übertrittes der Mikroben in die fötale Zirkulation haben. Die Resultate dieser Arbeit sind, daß plazentare Blutungen durchaus nicht die notwendige Voraussetzung für den Übergang der Bazillen bilden, aber anderseits auch wieder nicht irrelevant seien, soferne sie diesen Übergang wesentlich unterstützen und begünstigen, wenn die sonstigen Bedingungen hierfür gegeben sind. Es sei fernerhin kein Grund vorhanden, anzunehmen, daß die Eigenschaft pathogener Bakterien, die Undurchlässigkeit von Oberflächen zu durchbrechen, in der Plazenta andere seien als beispielsweise in der Lunge. Auch biologische Unterschiede in dem Verhalten der Tiere gegenüber den Bazillen kommen in Betracht; nur wenn Tiere sehr widerstandsfähig gegen Mikroorganismen sind oder die eingeführten Milzbrandbazillen nicht den höchsten Grad ihrer Virulenz besitzen, liegen die Verhältnisse für den Übergang günstig. »Es liegt also die Hauptursache, weswegen die Milzbrandbazillen verhältnismäßig selten von der Mutter auf den Fötus übergehen, nicht in dem anatomischen Bau der Plazenta,

sondern in dem gesamten typischen Krankheitsverlauf. Der Übergang der Bazillen aus der Plazenta auf den Fötus geschieht deswegen so selten, weil die Bazillen teils überhaupt nur eine sehr kurze Zeit in der Plazenta vegetieren, teils aber bei der betreffenden Tierart nur eine sehr mäßige Vermehrung erfahren. Auch die Ergebnisse der Versuche mit dem Diploccus pneumoniae, dem Bac. Gärtner und die Erfahrungen anderer Autoren mit Hühnercholera, Typhus und anderen Bakterien stützen diese Auffassung.«

Birch-Hirschfeld betont in seinen Eröterungen zunächst, daß bei bestimmten Infektionen das Freibleiben der fötalen Blutbahnen die Regel zu sein scheine, daß aber die bisherigen Mitteilungen nicht als entscheidend verwertet werden können zur Beantwortung der Frage, »ob ein Eindringen der Bakterien bei normal erhaltener Blutzirkulation in die Plazenta möglich ist oder ob nur durch Zerreißung fötaler Zotten infolge totaler oder partieller Lösung der Plazenta eine Bresche für die Invasion der fötalen Gefäße geöffnet wird«. Der Autor stellte nun methodische Versuche mit Milzbrand an, um eine exakte Vorstellung von den Bedingungen des Überganges der Bazillen in die fötalen Blutbahnen zu gewinnen. Diese Versuche wurden an Ziegen, Kaninchen, Hunden und weißen Mäusen vorgenommen, und ein besonderes Augenmerk dabei dem jeweiligen Verhalten der Plazenta gewidmet. Mehrfach gelang es, einzelne Stäbchen innerhalb des Zottenepithels nachzuweisen, ebenso im Zottengewebe selbst und in den blutführenden Gefäßen desselben. Aber die weitaus größte Mehrzahl der kindlichen Zottenkapillaren war frei von Bazillen, im Gegensatze zu den mit Stäbchen überfüllten maternen Gefäßräumen. Damit drängte sich die Vermutung auf, daß der Durchtritt dort, wo er eben stattfindet, nur durch besondere Bedingungen ermöglicht sei, als welche zu allererst Läsionen des Zottenepithels figurieren würden. Derartige Unterbrechungen des Epithellagers wurden denn auch an den Stellen, wo im Zottengewebe Bazillen lagen, nachgewiesen und damit war der Zusammenhang der beiden Erscheinungen in die richtige Sehweite gerückt. Auch auf ein weiteres, für den plazentaren Übergang von Bakterien bedeutsames Moment macht Birch-Hirschfeld aufmerksam: Es konnten nämlich Bazillen in den »Haftwurzeln« (Kölliker) des Chorions nachgewiesen werden, also den Verbindungsgliedern zwischen kindlichem Gewebe und der maternen Dezidua, und damit war ein Überwandern der Stäbchen aus mütterlichen Gefäßen ins Bindegewebe und nachträglich in kindliche Blutbahnen ermöglicht, ohne daß das Plazentarepithel hätte passiert werden müssen. Da diese speziellen

anatomischen Verhältnisse aber bei verschiedenen Tiergattungen außerordentlich mannigfaltige sind, so wäre es unstatthaft, aus dem Ausfall von Experimenten Analogieschlüsse weitgehender Natur abzuleiten. Jedenfalls beweisen die Versuche, »daß die gesunde Plazenta weder für feinverteilte, nicht vermehrungsfähige Fremdkörper, noch für Mikroorganismen ohneweiters den Durchtritt in die fötalen Blutwege gestattet. Dieses Filter kann, durch den Einfluß in die Plazenta eingeschwemmter pathogener Mikroorganismen, durchlässig werden. Für das Zustandekommen dieser Durchlässigkeit sind nicht gröbere mechanische Zerstörungen, wie Zerreißung der Chorionzotten, Ruptur mütterlicher Gefäße (Blutungen), notwendig, sondern es kann bei reichlicher Entwicklung von Milzbrandbazillen in der Plazenta ein förmliches Durchwachsen der Bakterien in den fötalen Teil hinein stattfinden. Dieses Durchwachsen wird durch Alteration der die Wand der Bluträume bildenden Gewebe und wahrscheinlich auch durch Läsionen des Zottenepithels, hervorgerufen durch die schädigende Einwirkung der Bazillenwucherung, vorbereitet und erleichtert. Für pathogene Mikroorganismen (im allgemeinen) wird die Fähigkeit zum Durchbruch des Filters wesentlich von der Fähigkeit zur Hervorbringung von Gewebsläsionen abhängen.«

Eine exakte Untersuchungsreihe darüber, ob der Bazillus der Tuberkulose die Schranke der Plazenta durchbrechen könne, und unter welchen Bedingungen er Breschen für das Eindringen in fötale Blutbahnen zu eröffnen imstande sei, verdanken wir Schmorl. Aus den Befunden von Kockel und Schmorl ging hervor, daß, wenn einmal tuberkulöse Veränderungen in der Plazenta stattgefunden haben, in der Regel auch Tuberkelbazillen in den Körper der Frucht gelangen. Der erste, dem der Nachweis des Infektionsweges gelang, war Lehmann (Deutsche medizinische Wochenschrift. 1893), indem er die Lokalisation der Tuberkel in den Chorionzotten betonte. Ähnlich lauten die Befunde von Runge (Archiv für Gynäkologie. 1902) und von Auché und Chamberlent (Arch. de méd. expér. 1899, No. 4). Die neuen Untersuchungen von Schmorl zeigen, daß man am häufigsten die tuberkulösen Herde in der Plazenta an der Oberfläche der Zotten findet und dann in den intervillösen Räumen. Als erste Veränderung beobachtet man an der Oberfläche der Zotte Anhäufungen von weißen Blutkörperchen; an einzelnen Stellen sind da auch bei aufmerksamer mikroskopischer Beobachtung die Epithelien noch intakt, an anderen Epithelien beginnen Zerfallserscheinungen oder es sind die Epithelien bereits geschwunden. Wichtig ist, daß, wenn es in frühen Stadien der

Schwangerschaft zur tuberkulösen Infektion des Zottengewebes kommt, die betreffenden Herde in den Haftzotten ihren Sitz haben, während gegen Ende der Gravidität die Stelle des eindringenden Virus die frei im Zwischenzottenraum flottierenden Zotten selbst darstellen. Diese stärkere Disposition der reifen Plazenta zur Infektion erklärt nun Schmorl damit, »daß in der reifen Plazenta nicht selten Zirkulationsstörungen, die in fast regelmäßig sich findenden Thromben sichtbar werden, platzgreifen, wodurch ein leichteres Haften der mit dem Blutstrom zugeführten Tuberkelbazillen begünstigt werden könnte«.

Resümieren wir hiermit die von autoritativer Seite gemachten Befunde, so sehen wir zur Ermöglichung beziehungsweise Erleichterung des plazentaren Überganges pathogener Bakterien das Dazwischentreten von Hilfsfaktoren erforderlich, im Sinne von Epithelläsionen oder Zirkulationsstörungen. Stellen wir nun diesen Beobachtungen die Resultate der experimentellen Untersuchungen gegenüber, welche in jüngster Zeit wieder aufgenommen wurden, um die Durchgängigkeit des Darmes für Bakterien kennen zu lernen (Helmberger und Martina, Klimenko), und welche übereinstimmend ergaben, daß die unverletzte Darmwand vollkommen gesunder Tiere für Mikroorganismen undurchgängig sei, daß aber anderseits geringfügige Schädigungen der Darmmukosa hinreichen, um eine Durchwanderung von Bakterien zu ermöglichen, daß die Ausbildung von Nekrosen beispielsweise eine Vorbedingung für den Durchtritt der Bakterien durch die Darmwand sei, da sich nur in den nekrotischen Partien Keime nachweisen liessen, in den intakten dagegen nie, so finden wir hier abermals eine wichtige zellularbiologische Übereinstimmung von Darm- und Chorionepithel.

Von Bedeutung für das Verständnis des physiologischen Stoffaustausches zwischen Mutter und Kind, und weiterhin von Interesse für die Vorstellung vom Werdegang der Individualität des Fötus ist ferner die Untersuchung des Überganges von Agglutininen von Mutter auf Kind. Die Frage, ob die Agglutinine, wenn die Mutter vor der Schwangerschaft Typhus überstanden hatte, während der Gravidität auf den Fötus übergehen, beantworten Kasel und Mann dahin, daß sie im Serum dreier Wöchnerinnen wirksame agglutinierende Kraft gefunden hatten, während dem Blute der zugehörigen Neugeborenen diese Eigenschaft entweder vollkommen oder bis auf verschwindende Spuren mangelte. Dagegen haben andere Autoren (Chamberlent, Saint-Philipp, Mosse) den Übergang der Agglutinine beim Neu-

geborenen festgestellt. In den Fällen von Etienne, Charrier und Apert, Dagliotti war wieder das Resultat, trotz hohen Agglutiningehaltes bei der Mutter, im Fötalblut durchwegs negativ. Remlinger zeigte nun, daß der Zeitpunkt der Immunisierung hier von wesentlicher Bedeutung sei, insoferne bei Meerschweinchen im Blute der Neugeborenen eine nennenswerte agglutinierende Kraft nur dann nachweisbar war, wenn die Impfung der Muttertiere erst im Verlaufe der Gravidität, nicht aber vorher stattgefunden hatte; gleiches berichtet Dieudonné. Eingehend studiert diese Frage Schumacher; nach dessen Ausführungen ist das Auftreten der Agglutinine im Fötalblute möglich: 1. wenn eine Eigenproduktion dieser Stoffe im Fötus selbst erfolgt, und die Veranlassung hierzu kann in einer Sekundärinfektion des fötalen Organismus mit lebenden Krankheitserregern liegen oder in einer Intoxikation mit spezifischen Giftstoffen, und 2., wenn die fertigen Stoffe selbst aus dem mütterlichen ins kindliche Serum übertreten. Bei stark positivem Ausfalle der Widalschen Reaktion im mütterlichen Blute entsprach der Ausfall beim Kinde etwa nur dem zehnten Teile des Wertes bei der Mutter. »Wenn also im Verlaufe eines Typhus das mütterliche Blut agglutinierende Kraft erworben hat, so wird dies in einigen Fällen auf dem Blutwege auch dem Fötus mitgeteilt, während sie in anderen Fällen ausschließlich auf den mütterlichen Organismus beschränkt bleibt. Das Blutserum gesunder Wöchnerinnen besitzt eine in den Grenzen des Normalen sich haltende Agglutinationskraft, während das Serum der Neugeborenen diese Eigenschaft in verschwindend kleinem Maße zeigt, oder in seltenen Fällen auch gänzlich entbehrt.« Auch nach Jurewitsch erweist sich die Agglutinationskraft der Frucht wesentlich geringer als bei der Mutter; desgleichen fand Jehle, »daß das Blutserum des Fötus, der frei von Bakterien ist, keine oder nur geringe Agglutinationskraft besitzt, selbst wenn die Erkrankung der Mutter in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft erfolgt«.

Eine sorgfältige Studie über den Modus des Überganges der Typhusagglutinine von der Mutter auf die Föten veröffentlichte jüngst Stäubli aus dem hygienischen Institute in Zürich. Durch bestimmte Anordnung der Versuche konnte eruiert werden, daß es nicht lösliche bakterielle Substanzen seien, welche in den Fötus übertreten und daselbst die Agglutininbildung veranlassen, sondern daß die Agglutinine rein passiv von der Mutter auf die Jungen durch die Plazenta hindurchgehen. »Das in den Jungen von mit Typhusbakterien behandelten Muttertieren auftretende Agglutinierungsvermögen ist als die Folge

einer intrauterinen und ‚passiven Immunisierung‘ des Fötus durch die Mutter aufzufassen«. Ähnliches hatte übrigens bereits Ehrlich betreffs der Antitoxine des fötalen Blutes behauptet, welche nach seiner Ansicht gleichfalls aus dem mütterlichen Blute stammen; hier handelt es sich also um passive oder antitoxische Immunität, an der Verleihung dieser Schutzkraft sind die lebendigen Gewebselemente des Fötus nicht beteiligt. Nach Untersuchungen von Kraus gelangen Immunhämolysine durch passive Übertragung von der Mutter durch die Plazenta hindurch in den Fötus; das hämolytische Vermögen seines Serums nimmt sehr rasch nach der Geburt ab. Höhere Werte für das hämagglutinierende, beziehungsweise hämolytische Vermögen des menschlichen maternen gegenüber dem gleichen Vermögen des fötalen Serums beobachteten Resinelli, Halban und Sachs; die Ursache für diese Differenz liegt in dem relativen verschiedenen Gehalt an Ambozeptoren, daneben bestehen aber auch Unterschiede im Komplementgehalt.

Besitzen wir auch noch nicht völlig sichergestellte Ansichten über die Vorgänge der Antikörperbildung im tierischen Organismus, so ist doch deren Genese als solche ein Beweis für die großartige Mannigfaltigkeit des zellulären Stoffwechsels; sie ist eine der wichtigsten Fragen innerhalb der biologischen Forschung überhaupt geworden und hat fernerhin zu einer Reihe experimenteller Arbeiten in unserer speziellen Fragestellung, den Übergang von Antitoxinen von der Mutter zum Kinde betreffend, geführt.

Die erste Angabe darüber findet sich in v. Behrings »Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten«. Ransoms Mitteilung (1898) wird hier zitiert, daß Antitoxine von der Mutter zum Fötus übergehen können; dazu macht v. Behring die Bemerkung, daß nach seinen gelegentlichen Beobachtungen die plazentare Übertragung des Antitoxins nicht die Regel, sondern eine nur unter besonderen Bedingungen eintretende Ausnahme sei. In den Arch. de sciences biologiques de Pétersbourg, 1901, No. 8, findet sich weiterhin eine Untersuchung von Dzierzgowski niedergelegt, wo unter anderem mitgeteilt wird, der Autor hätte trächtigen Ziegen und Hündinnen Diphtherieantitoxin injiziert, wobei das Blut des Fötus keine antitoxischen Eigenschaften erwarb. Fischl und Wunschheim wiesen darauf hin, daß das Fötalblut Diphtherietoxin zu neutralisieren vermöge.

Eine exakte Bearbeitung dieses Themas, welches an und für sich hohes physiologisches Interesse beansprucht, stellte Paul Römer, der Mitarbeiter v. Behrings, an. Eine Stute wurde während der

Tragezeit gegen Diphtherie immunisiert und das Blut des Fohlens sofort nach der Geburt untersucht; es fand sich darin keine Spur von Antitoxin, trotz des beträchtlich hohen Antitoxingehaltes im Blute der Mutter. Zur Erklärung dieses Faktums zog man die Erkentnis heran, daß die Antitoxine an gewisse Proteine des Blutserums untrennbar gebunden seien; da »die letzteren nur ein geringes Dialysierungsvermögen besitzen, so läßt sich nach v. Behring erwarten, daß bei den eigenartigen anatomischen Verhältnissen zwischen mütterlichem und kindlichem Blut der Übertritt der Antitoxine erschwert ist«, und »jede Einwirkung, die eine Denaturierung dieser Proteine bewirkt, hat auch Antitoxinverlust zur Folge«. Die beim Pferde gewonnenen Ergebnisse wurden dann weiterhin auch durch Versuche an Kaninchen bestätigt. Um nun die Differenz dieser Resultate und der Resultate Ransoms einer Erklärung zugänglich zu machen, machte Römer darauf aufmerksam, daß in dem Ransomschen Falle das Pferd während der Gravidität antitoxinerzeugende Gifteinspritzungen erhalten hatte, und daß vielleicht unter dem Einflusse der Tetanuswirkung Hämorrhagien in der Plazenta eingetreten seien, die vorübergehend eine Kommunikation von mütterlichem und fötalem Blute hergestellt hatten. Gegen die somit von Römer vertretene Ansicht, daß normalerweise Antitoxine die Plazenta nicht passieren, nahm nun Polano auf Grund einiger experimentaler Erfahrungen Stellung und erklärte eine Verallgemeinerung der von Römer gemachten Schlußfolgerung nicht für zulässig. Polano stellte seine Versuche an schwangeren Frauen an, denen er in bestimmten Zeitintervallen ante partum Tetanusantitoxin injizierte. Sofort nach erfolgter Geburt wurde mütterliches und kindliches Blut untersucht. Das Resultat war, daß »unter Umständen ein Übergang von Tetanusantitoxin zum Kinde von der Mutter her stattfindet«, auch dann, wenn man einen Geburtsverlauf »mit Ausschaltung aller gröberen traumatischen Einflüsse auf die Plazenta« annehmen darf. Polano denkt nun behufs Erklärung des Gegensatzes seiner Befunde zu denen Römer-Behrings an ein verschiedenes »Verhalten des Syncytiums für die Moleküle des Diphtherieantitoxins und für die des Tetanusantitoxins; handelt es sich doch um zwei chemisch differente Körper, welche vielleicht auch an verschiedene Eiweiße gebunden sind«. In einem kürzlich gehaltenen Vortrage geht Polano sogar noch einen Schritt weiter und behauptet: Beim Menschen findet im Gegensatze zu der bisherigen Annahme regelmäßig sowohl bei aktiver wie auch bei passiver Immunisierung der Antitoxinübertritt von der Mutter auf das Kind durch die Plazenta statt.

Diese Mitteilungen veranlaßten Römer, seine Versuche wieder aufzunehmen. Experimente an Schafen, Ziegen und Rindern bestätigten ihm von neuem die Erfahrung, daß in der Regel im Blute der von antitoxisch immunisierten Müttern abstammenden Neugeborenen sich kein Antitoxin findet. Die Versuchsergebnisse Polanos erklärt Römer damit, daß dort stets artfremdes Serum injiziert worden war, was gewiß kein »physiologischer« Eingriff sei; artfremdes Eiweiß besitzt eben Giftwirkung (Transsudate und Hämorrhagien in inneren Organen bei Kaninchen). Die Schlußsätze Römers lauten: »Für die Entscheidung der Frage, ob unter normalen Verhältnissen antitoxische Substanzen die Plazenta passieren, muß ein negatives Versuchsergebnis von größerer Bedeutung sein als ein positives. Die Versuche, in denen trotz des Vorhandenseins größerer Antitoxinmengen im Blute der Mutter das Blut der Jungen sich antitoxinfrei erweist, lassen sich nicht aus der Welt schaffen und sind meines Erachtens für die Frage des Stoffaustausches zwischen Mutter und Fötus entscheidend. Fälle des Überganges von Tetanusantitoxin von der Mutter zum Kind stellen nach unserer Überzeugung nicht die Regel, sondern eine Ausnahme dar, nicht eine physiologische, sondern eine pathologische Erscheinung.«

Es genüge hier der Hinweis darauf, daß in unseren Erfahrungen, welche uns zur Annahme drängten, daß die Eiweißkörper des mütterlichen Blutes beim Durchtritte durch die Plazenta, wenn auch vielleicht nicht durchgehends, so doch aber wohl zum größten Teil eine Spaltung in ihre ersten Teilprodukte erfahren, ein Moment geboten ist für die Deutung des merkwürdigen Faktums, daß die Antitoxine in vielen Fällen nicht in den fötalen Organismus gelangten, auch wenn der Antitoxintitre im mütterlichen Blute ein hoher war. Ist es nämlich auch nicht angängig, Immun- und Eiweißkörper zu identifizieren, so zwingen doch mannigfache Beobachtungen (Pick), anzunehmen, daß die Antitoxine in irgendeiner Weise mit den Eiweißkörpern verknüpft sind, daß die spezifisch wirksamen Gruppen in irgendeiner bestimmten Verbindung mit den Eiweißkörpern stehen müssen, einer Verbindung, über deren Art sich noch gar nichts aussagen läßt (zitiert nach Aschoffs Sammelreferat in Zeitschrift für allgemeine Physiologie, 1902, Bd. I). Daß bei dem während des Durchtrittes durch die Plazenta stattfindenden Abbau der Eiweißkörper eine Änderung in der Bindung der Antitoxinkörper zustande kommen kann, ist nach den Erfahrungen der v. Behringschen Schule und nach den Untersuchungen Picks über die Änderungen des Antitoxingehaltes bei einer stattgehabten Denaturierung der Eiweißkörper im höchsten Grade wahrscheinlich.

Literatur.

Lubarsch, Über die intrauterine Übertragung pathogener Bakterien. Virchows Archiv. Bd. CXXIV.

Birch-Hirschfeld, Über die Pforten der plazentaren Infektion des Fötus. Zieglers Beiträge. Bd. IX.

Wolff, Über Vererbung von Infektionskrankheiten. Virchows Archiv. Bd. CXII.

Malvoz, Sur la transmission intraplacentaire des microorganismes. Annal. de l'Inst. Pasteur. 1889.

Virchow, Verhandlungen der Naturforscherversammlung in Köln. 1880.

Krukenberg, Experimentelle Beiträge über den Übergang geformter Elemente etc. Archiv für Gynäkologie. Bd. XXXI.

Eberth, Geht der Typhusorganismus auf den Fötus über? Fortschritte der Medizin. Bd. VII.

Ernst, Intrauterine Typhusinfektion einer lebensfähigen Frucht. Zieglers Beiträge. Bd. VIII.

Hildebrandt, Zur Kasuistik der Plazenta. Fortschritte der Medizin. Bd. VII.

E. Fränkel, Fortschritte der Medizin. Bd. VII.

Tizzoni et Cattani, Rech. sur le choléra asiatique. Zieglers Beiträge. Bd. III.

Lustig, Studi sul colera asiatico. 1887.

Netter, De la transmission de pneumonie etc. Semaine méd. 1839, No. 11.

Albrecht, Wiener medizinische Blätter. 1884, Nr. 24.

Schmorl, zitiert bei Birch-Hirschfeld; und Über die Tuberkulose der menschlichen Plazenta. Vortrag auf der siebenten Tagung der Deutschen pathologischen Gesellschaft in Berlin.

Kockel und Schmorl, Die Tuberkulose der menschlichen Plazenta etc. Zieglers Beiträge. Bd. XVI, S. 313.

Helmberger und Martina, Experimentelle Untersuchungen über die Durchgängigkeit des Darmes für Bakterien. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. Bd. LXXIV, Heft 5.

Klimenko, Beiträge zur Frage über die Durchgängigkeit der Darmwand für Mikroorganismen. Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten. Bd. XXXVIII, Heft 1.

Kasel und Mann, Beiträge zur Lehre von der Gruber-Widalschen Serumdiagnose. Münchener medizinische Wochenschrift. 1899.

Remlinger, Contribution expér. à l'étude de la transmission héréditaire de l'immunité contre le bacille d'Eberth et du pouvoir agglutinant. Annal. de l'Inst. Pasteur. 1899.

Dieudonné, Festschrift der Physiologisch-medizinischen Gesellschaft in Würzburg. 1899.

Schumacher, Beiträge zur Frage des Überganges der im Serum gesunder und kranker Wöchnerinnen enthaltenen Agglutinine auf den kindlichen Organismus. Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten. 1901, Bd. XXXVII.

Stäubli, Über die Bildung der Typhusagglutinine und deren Übergang von der Mutter auf die Deszendenten. Zentralblatt für Bakteriologie. Bd. XXXVI, Heft 3.

Jurewitsch, Über den vererbten und intrauterinen Übergang der agglutinierenden Eigenschaften des Blutes etc. Zentralblatt für Bakteriologie. Bd. XXXIII, Nr. 1.

Ehrlich, Zeitschrift für Hygiene, Bd. XII, und Deutsche medizinische Wochenschrift. 1893.

Jehle, Über die Agglutinationskraft etc. Wiener klinische Wochenschrift. 1902, Nr. 20.

Sachs, Über Differenzen in der Blutbeschaffenheit in verschiedenen Lebensaltern. Zentralblatt für Bakteriologie. 1903, Originale Nr. 7.

Römer, Untersuchungen über die intrauterine und extrauterine Antitoxinübertragung von der Mutter auf ihre Deszendenten. Berliner klinische Wochenschrift, 1901, Nr. 46, und Zur Frage des physiologischen Stoffaustausches zwischen Mutter und Fötus. Zeitschrift für physikalische und diätetische Therapie. 1904, Bd. VIII, Heft 2.

Polano, Experimentelle Beiträge zur Biologie der Schwangerschaft. Würzburg 1904, und Der Antitoxinübergang von der Mutter auf das Kiud. Naturforscherversammlung in Breslau. 1904.

Pick, Zur Kenntnis der Immunkörper. Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie. Bd. I.

Kraus, Wiener kllnische Wochenschrift. 1901.

Fischl und Wunschheim, Prager medizinische Wochenschrift. 1895.

B. Exkretion.

Ist unter dem Begriffe »Stoffwechsel« die Summe der chemischen Umsetzungen im vitalen Getriebe des Organismus verstanden, so können wir in diesen Vorgängen, ja in der Reihe der Stoffwandlungen im Bereiche jeder Zelle, einen aufbauenden und einen abbauenden Stoffwechsel unterscheiden. Es muß daher Ziel einer methodischen Forschung sein, auch die Ausscheidungsprodukte des sich entwickelnden Organismus und den Modus deren Exkretion kennen zu lernen. Indem Plazenta und Embryonalleib ein einheitliches, zusammengehörendes Ganze bilden, werden solche Abfallstoffe teils in dem Gewebe der Plazenta selbst im Gefolge des chemischen Umsatzes der Nährstoffe entstehen, teils im Embryonalleib bei den mannigfachen Operationsketten der Vorgänge des Wachstums und der Ernährung. Als einzelnes Glied dieser verwickelten Stoffwechselvorgänge sei zunächst die Kohlensäureproduktion als Endergebnis der Gewebsatmung hervorgehoben, die wieder in innigem Zusammenhang und in Wechselwirkung mit anderen Prozessen steht.

Es ist dies aber auch die einzige bisher eruierte Tatsache bezüglich der regressiven Stoffmetamorphose, die Tatsache nämlich, daß das Blut, welches den Embryonalleib verläßt, kohlensäurereicher ist als das einströmende (Zweifel). Die übrigen Fragen der Exkretion, sowohl in bezug auf den Modus der Ausscheidung als auch betreffs der Qualität der Stoffe, harren noch der Lösung. Im großen und ganzen läßt sich behaupten, daß der reichlichen Zufuhr von Nährstoffen im Haushalte des Organismus nur geringe Ausgaben gegenüberstehen (Bumm), daß also die kataplastischen Vorgänge weit hinter die anaplastischen an Ausdehnung zurückreichen. Um nun auch über den Modus der Exkretion eine Vorstellung zu gewinnen, griff man ebenso wie bei den Fragen der Resorption, zum Tierexperiment, und glaubte dadurch, daß man den Übergang gelöster Substanzen, die man in den Fötus einbrachte, auf das Muttertier nachwies, den genannten Problemen näher zu kommen. So wenig aber derartige Versuche uns bezüglich des spezifischen Chemismus der Zottenepithelien bei der Ver-

arbeitung und Resorption von Nährstoffen Aufschluß zu geben imstande sind, ebensowenig können wir aus den gleichen Experimenten bezüglich der Tätigkeit des Chorionepithels bei der Exkretion genügende Anhaltspunkte gewinnen. Jedenfalls haben aber derartige Untersuchungen ein großes biologisches Interesse. Preyer schreibt über dieses Thema in seiner »Speziellen Physiologie des Embryo«: »Wenn manche meinten, daß exkrementelle Stoffe des Fötus in der Plazenta zur Ausscheidung kommen müssen, sei es durch eine elektive Funktion des Gewebes derselben, sei es diffusiv, so wies doch niemand solche Substanzen nach. Der Übergang fremder Stoffe aus der fötalen Plazenta in die Mutter blieb also fraglich. Erst Savory hat durch einige merkwürdige Experimente gezeigt, daß ein solcher Übergang stattfinden kann.« Der genannte Autor konnte nach Strychnininjektion in den Fötus die spezifische Wirkung des Alkaloids am Muttertier nachweisen, ebenso Gusserow. Dann bewies Preyer den Übergang von Cyanwasserstoff, Nikotin, Kurarin in wässerigen Lösungen aus dem fötalen in den maternen Organismus; damit war das Vorhandensein »einer permanenten Diffusion in matripetaler Richtung«, wie dies schon Harvey postuliert hatte, zur Evidenz dargelegt. In letzter Zeit haben Kreidl und Mandl diese Versuche wieder aufgenommen (Zentralblatt für Physiologie, 1904) und den Übergang einer Reihe von Alkaloiden (Physostigmin, Pilokarpin u. a.) gleichfalls konstatieren können. Beachtenswert ist die von denselben festgestellte Tatsache, daß Adrenalin aus der fötalen Zirkulation nicht in die mütterliche gelangte; welche Momente dabei in Frage kommen, den Übergang zu verhindern, ist in deren Mitteilung noch nicht mit Bestimmtheit ausgesprochen, die Autoren denken daran, daß die wirksame Komponente der Substanz von den Geweben der Mutter oder des Fötus beziehungsweise der Plazenta zerstört werde. Es möge nun hier gestattet sein, darauf aufmerksam machen zu dürfen, daß zur Erklärung des Phänomens vielleicht auch die Wirkung der in der Plazenta vorhandenen Oxydasen herangezogen werden kann; ich folge dabei einem ähnlichen Gedankengang, wie ihn Embden und v. Fürth in ihrer Studie »Über die Zerstörung des Suprarenins im Organismus« (in Hofmeisters Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie, Bd. IV) vertreten: es sei fraglich, ob das Verschwinden der Gefäßwirkung des Suprarenin »auf eine rapide Oxydation desselben zu beziehen ist, oder diese Erscheinung derart zu erklären sei, daß der Krampf der Gefäßmuskulatur aufhört, sobald die Konzentration des Suprarenin durch Diffusion oder Verdünnung mit Blut unter einen gewissen Schwellenwert abgesunken«.

Es kann nun keinem Zweifel unterliegen, daß ebenso wie der mütterliche Organismus die Summe der zum Aufbau und zur Ernährung des Fötalleibes erforderlichen Stoffe liefert, auch die Elimination der Schlacken des fötalen Stoffwechsels schließlich den maternen Exkretionen obliegen muß.

Die Frage der Syncytiolyse (Veit, Weichhardt), welche sich hier anreihen würde, ist insbesondere nach Mitteilungen aus der letzten Zeit (Wormser) eine derartig strittige geworden, daß vorläufig von ihrer näheren Besprechung Abstand genommen werden kann. Gemäß dieser Lehre sollte »die Abgabe von Stoffen erfolgen durch Einwirkung des Syncytiolysins auf die Chorionepithelien« (Veit, Zeitschrift für Geburtshilfe, Bd. XLIX).

An dieser Stelle soll auch der Begriff »Innere Sekretion der Plazenta« zur Sprache kommen. Von Bouchacourt und de Sinéty (in Compt. Rend. de la Soc. biol., T. LIV) auf Grund von Beobachtungen über Milchsekretion bei Mutter und Kind begründet, wird dieser Terminus von Keiffer (in Bull. de la Soc. belg. de gyn. et d'obst., 1902) für fermentative Vorgänge im Plazentargewebe in Anwendung gebracht (»une substance élaborée par le placenta et mise en circulation au moment du travail de l'accouchement«); ein Stimulus für die Milchsekretion von Mutter und Kind solle in diesen »vertus galactogènes du placenta« gelegen sein. Welcher Natur dieses hypothetische »Ferment« sei, erfahren wir hier ebensowenig wie in einer ähnlichen Deduktion von Hildebrandt (in Hofmeisters Beiträgen, Bd. V), nach welcher die Sekretion der Brustdrüse schließlich auf einen von der Plazenta ausgehenden Fermentprozeß zurückzuführen sei.

C. Die Ernährung der Chorionzotte.

Nach den vorausgegangenen Erörterungen haben wir uns das Zottengewebe der Plazenta von Flüssigkeitsströmungen durchsetzt zu denken, einem Strom, der von den mütterlichen Blutbahnen durch die Zotte hindurch zu den fötalen Gefäßen, also in zentripetaler Richtung führt, und einem zweiten in entgegengesetztem Sinne. Für die Fragestellung aber, von welchem dieser beiden Strömungen (abgesehen von deren sonstigen funktionellen Leistungen) die Ernährung des Zottengewebes als solchem besorgt wird, ist es von prinzipieller Bedeutung, ob bei der symbiotischen Wechselwirkung zwischen mütterlichem und kindlichem Organismus das Vorhandensein eines Stoffaustausches zwischen Mutter und Kind an die Integrität des maternen und fötalen Kreislaufes gebunden ist. Einen Einblick in diese Beziehungen werden wir erst dann gewinnen, wenn wir die Veränderungen kennen lernen,

welche eintreten, wenn Störungen in der Blutzirkulation in dem einen oder dem anderen der beiden Systeme zur Geltung kommen.

Daß es im wesentlichen Nährstoffe sein müssen, welche aus dem mütterlichen Organismus durch Vermittlung des Oberflächenepithels der Chorionzotte in das Gewebe derselben eindringen, die anderseits auch die Ernährung der Zotte besorgen, geht schon aus der Betrachtung der jungen, gefäßlosen, nur aus zartem mesodermalem Gewebe bestehenden Zotte hervor; hier ist von vornherein eine Verteilung des Ernährungsmaterials durch Vermittlung embryonaler Gefäße ausgeschlossen. Aber auch weiterhin scheinen die gleichen Verhältnisse maßgebend zu sein. In prägnanter Weise schildert Marchand in einem Artikel über den Bau der Blasenmole (Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie. Bd. XXXII) die hier in Betracht kommenden Momente; es sei daher gestattet, die Lehrsätze dieses namhaften Autors anzuführen: »Wenn wir das Wachstum der normalen Eibestandteile, also auch des Chorion betrachten, so ist zweifellos, daß nicht das Ei seine Teile ernährt, sondern daß das Ei mit seinen Derivaten von dem mütterlichen Organismus ernährt wird. Die Teile wachsen, so lange sie eigene Gefäße nicht besitzen, dadurch, daß ihnen von seiten der Uterusschleimhaut Sauerstoff und Nahrungsmaterial in bereits assimiliertem Zustande zugeführt wird, und auch die fötalen Gefäße können nur die Vermittler der Verteilung des Nahrungsmaterials sein, welches sie von seiten des mütterlichen Organismus erhalten. Bei der Ernährung der Chorionzotte, welche dauernd in innigem Zusammenhang mit dem Syncytium steht (Marchand faßte damals noch das Syncytium als mütterliches Gewebsderivat auf), spielen die fötalen Gefäße nur eine untergeordnete Rolle. Weit größer ist jedenfalls der direkte Einfluß der durch das Syncytium vom mütterlichen Blute aufgenommenen Stoffe, welche dem Stroma der Zotte zugeführt werden. Dasjenige, was das Wachstum der Zotten einleitet, ist daher das Syncytium, wie schon aus dem Verhalten der gefäßlosen Epithelsprossen zum Zottenstroma hervorgeht. So lange das erstere regelmäßig ernährt wird, leitet es das Wachstum des fötalen Teiles der Zotte. Wird die Ernährung des Syncytiums gestört, stirbt dasselbe ab, so hört die Vermittlung des normalen Stoffwechsels für diesen Teil der Zotte auf. So sehen wir in der »fibrinösen Degeneration«, der Coagulationsnekrose des Syncytiums den ersten Anfang des Zottentodes; das in den Gefäßen der Zotte zirkulierende Blut vermag das Absterben der Zotte aufzuhalten, aber nicht dauernd. Denn wir sehen, sobald die Nekrose des Zottenepithels einen größeren Umfang erreicht hat, daß

die Zirkulation in den Zotten zum Stillstand kommt und die Zotte selbst in eine amorphe Masse umgewandelt wird. Kommen die Gefäße der Zotten primär in Wegfall, z. B. durch Absterben des Embryo oder durch lokalen Verschluß einzelner Stämme, so kann die Zuführung des Ernährungsmaterials dennoch andauern. Es kann auch eine gewisse Vermehrung der Gewebselemente eine Zeitlang stattfinden. Da aber der normale Wechsel von Zufluß und Abfluß ohne Gefäße nicht möglich ist, so findet im Zottengewebe eine Anhäufung fester und namentlich flüssiger Bestandteile statt, welche eine Quellung oder ödematöse Schwellung des Gewebes bedingen. So lange das Zottengewebe sich im intervillösen Raum befindet (oder auch in mütterlichen Blutgefäßen) und so lange es von lebendem Syncytium umgeben ist, so lange ist auch ein Weiterwachsen bis zu einem gewissen Grade möglich.

Dementsprechend finden wir auch nur an denjenigen Teilen wirklich gut erhaltenes, relativ unverändertes Zottenstroma, wo die Bedingungen für die Ernährung des Epithels günstig sind. Werden diese gestört, so treten sehr bald weitere Umwandlungen der Zotten ein, ihr Gewebe stirbt ab und wird verflüssigt.«

Diese Ausführungen wurden deshalb hier in extenso wiedergegeben, weil darin alle diejenigen Momente betont sind, die für die Ernährung (beziehungsweise das Wachstum) des Zottengewebes in Betracht kommen; die Untersuchungen anderer Forscher haben dann weiterhin an pathologischen Objekten gleiche Resultate zutage gefördert, so daß in großen Zügen einheitliche Anschauungen geteilt werden. Für meine diesbezüglichen Untersuchungen standen mir mehrere Objekte zur Verfügung, wo gewisse Störungen im kindlichen, respektive im mütterlichen Kreislaufe durch kürzere oder längere Zeit stattgefunden hatten; aus dem Zusammenhalten der unter den angeführten Bedingungen auftretenden Änderungen im histologischen Bilde der Zotte konnte ein Rückschluß auf bestimmte ausschlaggebende Momente bezüglich der Ernährungsbedingungen der Plazentarzotte in ihrem normalen Zustande gezogen werden.

Das erste Präparat stammt von einer Patientin, bei welcher im vierten Monate der Schwangerschaft ohne bestimmte äußere Ursache das Fruchtwasser abgegangen war. Der sofort herbeigeholte Arzt fand bei der Untersuchung aus dem geöffneten Muttermund die Nabelschnur heraushängen und riß bei seinen Bestrebungen, sich weiterhin über die Kindeslage genauer zu orientieren, den Nabelstrang entzwei. Als am folgenden Tage die Geburt noch nicht vor sich gegangen war, schickte er die Patientin auf die gynäkologische Station. Hier konstatierte

man an der fieberfreien, intern völlig normalen Patientin den vom Arzte erhobenen Befund, holte (24 Stunden waren seit erfolgter Durchtrennung der Nabelschnur abgelaufen) den bereits in einem gewissen Grade von Mazeration befindlichen Fötus heraus und räumte die Plazenta aus, welche völlig frisch und unverändert aussah. Behufs mikroskopischer Untersuchung wurden Stückchen derselben in Formolalkohol gebracht; die histologischen Präparate lassen gegenüber dem sonstigen Bilde der normalen Zotte kaum eine nennenswerte Änderung erkennen. Der Stäbchensaum des Syncytiums ist erhalten, man sieht mehrfach syncytiale Knospenbildung, die Langhans-Zellen zeigen Mitosen. Nur an den fötalen Gefäßen hat sich der Befund insoferne geändert, daß die Endothelien mächtig gegen das Lumen prominieren, so daß stellenweise an zarteren Stämmchen durch das allseitige buckelartige Vorspringen der Endothelzellen das Lumen völlig aufgehoben ist. Das wesentlichste Merkmal des Falles ist somit, daß trotz 24stündiger Unterbrechung der kindlichen Zirkulation das zarte labile Gebilde des Bürstenbesatzes nicht zugrunde gegangen war, und daß der Ablauf der Kernteilungsfiguren seine Fortsetzung nahm.

Die Modifikationen des Zottengewebes nach längerer Unterbrechung des fötalen Kreislaufes ergeben Studien an Objekten von retinierten Abortusresten, wo das Plazentargewebe in organischer Verbindung mit dem Fruchthalter blieb, und fernerhin an Breus-Molen. Hier erkennt man nun im histologischen Bilde ein vollkommen differierendes Verhalten der einzelnen, oft dicht nebeneinandergelagerten Zotten, und zwar ausschließlich dadurch bedingt, je nachdem die freie Oberfläche der Zotte von mütterlichem Blute bespült wird oder dieser Kontakt zwischen Zotte und Blut gestört ist. In ersterem Falle ist stets das Syncytium gut erhalten, selbst wenn die umgebende Zone maternen Blutes auf eine Schicht von minimaler Höhe reduziert ist. Das Syncytium zeigt dann deutliche Proliferationserscheinungen im Sinne von Knospen- und Bänderbildung. Auch dort, wo offenbar die Strömung des mütterlichen Blutes in bestimmten Bezirken eine behinderte, vielleicht sogar völlig aufgehobene sein mußte, bekundet der gute Erhaltungszustand des Syncytiums dessen große Zähigkeit und Widerstandsfähigkeit. Dies geht so weit, daß selbst an Stellen, wo die Zotte scheinbar allseitig von Fibrin umgeben ist, an bestimmten Punkten dieser Zotte über kleinere Partien hin das Syncytium doch dort erhalten ist, wo Spalten im Fibrin vorhanden sind, die dem Blute beziehungsweise dem Plasma gestatten, an diese Punkte der Zottenoberfläche zu gelangen; wir werden daher dem Syncytium außer einer

bedeutenden Widerstandsfähigkeit gegen Alterationen seiner Ernährungsbedingungen gewissermaßen auch eine ganz besondere »Genügsamkeit« in bezug auf den Nahrungsbedarf zuerkennen müssen. Die Elemente der Langhans-Schicht besitzen diese Widerstandsfähigkeit nicht. In der großen Mehrzahl der Zotten sind dieselben überhaupt nicht mehr vorhanden; in einzelnen Elementen doch sind sie noch bestimmt zu erkennen, und an einigen wenigen derselben sehe ich sogar Kernteilungsfiguren. Betreffs des Verhaltens der Bindegewebselemente der Zotte sei zunächst das Fehlen der kindlichen Gefäße hervorgehoben; in dem verdichteten Chorionbindegewebe sind nirgends mehr Gefäßreste nachzuweisen. Daher stehen diese Bilder in gewissem Widerspruche mit den Angaben von Langhans: »Wie schon in der Arbeit von Merttens hervorgehoben, hält sich das Syncytium dauernd nur da, wo ihm fötale Kapillaren gegenüberliegen; wo letztere fehlen oder schwinden, geht dasselbe zugrunde.« An den Präparaten von Breus-Molen, wo die fötale Zirkulation sicher schon durch Wochen oder Monate erloschen war und die kindlichen Gefäße sich völlig zurückgebildet haben, erkennt man die Syncytiumlage mit voller Deutlichkeit dort, wo ihr ein Kontakt mit dem mütterlichen Blute möglich ist. Das Zottenbindegewebe selbst zeigt fibrillären Charakter; es ist dicht gebaut, aus Zügen aneinanderliegender spindeliger Elemente mit langen Ausläufern zusammengesetzt, vielleicht bedeuten mehr isolierte Züge derselben die Überreste ehemaliger Gefäße. Diese Umwandlung des ursprünglichen Zottengewebes in fibrilläre Texturen muß wohl als der Ausdruck progressiver Lebensvorgänge aufgefaßt werden, in dieser aktiven Tätigkeit lebenden Gewebes (v. Franqué) wird es weiterhin begründet sein, wenn die Eihüllen nach dem Erlöschen des kindlichen Kreislaufes in gewissem Sinne weiterwachsen, wie dies Breus, Merttens, Gottschalk, ferner Mall, His, Schäffer und Giacomini annehmen. Einem ähnlichen Gedankengang folgt auch Chaletzky, wenn er bei Berücksichtigung der vitalen Aktivität der Chorionzotte die Entstehung der Blasenmole sich folgendermaßen denkt: »Man kann sich wohl vorstellen, daß der Transsudationsprozeß vom mütterlichen Blut nach den fötalen Gefäßen hin durch Epithel, Zellschicht und bindegewebiges Stroma noch fortdauert und so diesen Geweben Ernährungsmaterial zuführt. Da aber die fötale Zirkulation wegfällt und die in die Zotte eindringende Flüssigkeit nicht nach dem Fötus hin weitergeleitet wird, so würden die Zotten über das normale Maß ernährt und die Flüssigkeit müßte sich zum Teil in dem weichen Gewebe der jungen Zotten anhäufen.«

Zum Studium des Einflusses gestörter materner Zirkulation, bei Erhaltensein der normalen kindlichen Kreislaufsverhältnisse, auf die Ernährung des Zottengewebes glaubte ich zwei verschiedene Objekte heranziehen zu können; in erster Linie eine reife Plazenta mit weißem Infarkt, an welcher die fötalen Gefäße durch Injektion mit Füllmasse zu mikroskopischen Zwecken dargestellt erscheinen. Im Bereiche des Infarktbezirkes sieht man nun an Stellen, wo Zotten allseits mit den geschichteten Fibrinmassen überkleidet sind, wie deren Gefäße teilweise deutlich die blaue Injektionsmasse beherbergen; das Zottengewebe ist kaum verändert: dagegen hat die Tinktionsfähigkeit der Kerne des Syncytiums über größere Strecken hin wesentlich abgenommen, ja an bestimmten Punkten ist dasselbe zu einer gleichförmigen, kernlosen, lichten, eben noch erkennbaren Lage umgeformt, an anderen Stellen derselben Zotte aber ist das Syncytium in seiner ursprünglichen Art erhalten. Ob nun tatsächlich in den Zottengefäßen, die jetzt im mikroskopischen Bilde die Injektionsflüssigkeit führen, ein regulärer Kreislauf noch unterhalten wurde, oder ob dieselben eben nur für die Füllmasse noch durchgängig waren, läßt sich am Präparate eben kaum entscheiden.

Ein anderes Studiumobjekt liefern die Bilder von graviden Uteris der ersten Schwangerschaftsmonate, wo Plazenta und Uteruswand in ihren gegenseitigen Beziehungen zur Anschauung gebracht werden. Von Interesse sind da jene Falten der Uterusschleimhaut, die zur »Decidua reflexa« im älteren Sinne umgewandelt sind, und in welche von der allseits Zotten tragenden Eiperipherie gleichfalls reichlich Zottengewebe eindringt. Hier sieht man nun in mehr oder weniger reichlichem Maße das eigentliche uterine Schleimhautgewebe der Nekrose anheimgefallen, sei es infolge Kompression der zuführenden ernährenden Gefäße desselben durch das wuchernde Chorion selbst oder durch Spannung infolge des raschen Wachstums desselben. An einzelnen dieser Falten ist nun anscheinend das Schleimhautgewebe in seiner ganzen Ausdehnung der Degeneration bereits verfallen, die Chorionzotten aber, welche diese Falte beherbergt, sehen noch teilweise frisch und unverändert aus, führen Gefäße mit roten Blutzellen. Dieses Verhalten betrifft aber zumeist die Zotten in den zentralen Teilen der Schleimhautfalte; an den randständigen Partien ist das Zottenstroma hingegen in eine Formation umgewandelt, die nur spärliche längsfaserige Elemente enthält, und zumeist aus einer Grundsubstanz gefügt ist, die sich bei der üblichen Hämatoxylinbehandlung diffus blau färbt. Langhans bezeichnet diese Umwandlung des Zottenstromas

als »schleimige Degeneration« und findet die Metamorphose als Ausdruck der mangelhaften Ernährung desselben; ich konnte mich auch davon überzeugen, daß bei der spezifischen Schleimfärbung mit Thionin (nach Hoyer) hier in der Tat das Gewebe die bekannte violette Nuancierung annimmt, welche für Schleim und für Myxomgewebe charakteristisch ist. Gefäße oder Gefäßreste sind an solchen Zotten nicht mehr zu finden, die Zellschicht ist geschwunden, das Syncytium aber hat sich über kleinere oder größere Strecken hin noch erhalten. Offenbar genügte, als der Saftstrom vom mütterlichen zum embryonalen Gewebe hin eine durch die Nekrose des ersteren hervorgerufene Störung, beziehungsweise Hinderung erfuhr, anfänglich noch die kindliche Zirkulation für kurze Zeit, um kraft des aufgenommenen Materials das Zottengewebe zu ernähren; weiterhin genügte dieser Modus der Ernährung aber nicht mehr und die Zotte verfiel der Degeneration.

Die ursprüngliche Anschauung von Ackermann, der die Existenz der fötalen Zirkulation als erforderlich für die Ernährung der Zotten auf Grund seiner Untersuchungen über den weißen Infarkt der Plazenta hinstellte, wurde bereits von Merttens mit Nachdruck bekämpft, indem er die Haltlosigkeit ihrer Prämissen nachwies. Vielmehr vermochte Merttens nach sorgfältigen Studien seinen Schluß dahin zu präzisieren: »Alle Gewebe der Plazenta selbst, von den Infarkten abgesehen, bleiben gut erhalten, werden also auch post mortem foetus weiter ernährt.«

Literatur.

Merttens, Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie der menschlichen Plazenta. Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie. Bd. XXX, XXXI.

Chaletzky, Hydatidenmole. Dissertation. Bern 1889.

Langhans, Syncytium und Zellschicht etc. Hegars Beiträge zur Geburtshilfe und Gynäkologie. 1901, Bd. V.

Marchand, Über den Bau der Blasenmole. Zeitschrift für Geburtshilfe. Bd. XXXII.

Taussig, Über die Breussche Hämatommole. Archiv für Gynäkologie. Bd. LXVIII.

Franqué, Über histologische Veränderungen in der Plazenta. Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie. Bd. XXXVII.

Giacomini, Probleme aus den Entwicklungsanomalien des menschlichen Embryo. Ergebnisse der Anatomie und Entwicklungsgeschichte. Bd. IV.

Schäffer, Über einjährige Retention eines Abortiveies. Monatsschrift für Geburtshilfe. Bd. VIII.

Breus, Das subchoriale Hämatom der Dezidua. Wien.

Ackermann, Der weiße Infarkt der Plazenta. Virchows Archiv. Bd. XCVI; und Zur normalen und pathologischen Anatomie der menschlichen Plazenta. Festschrift für Virchow. Nr. 1.

III.

BIOPHYSISCHER TEIL.

BEWEGUNGS- UND WACHSTUMSERSCHEINUNGEN.

I.

Die erste Frage, mit welcher wir uns hier zu beschäftigen haben, lautet:

Kommt dem Zottensyncytium der menschlichen Plazenta die Fähigkeit amöboider Beweglichkeit zu?

Die Frage drängt sich wohl unwillkürlich demjenigen auf, der des öfteren Gelegenheit hatte, Präparate von frisch fixierten Plazenten zu durchmustern. Bereits im anatomischen Teil wurde darauf hingewiesen, daß an vielfachen Stellen des Zottenüberzuges kleinere und größere Sprossen kenntlich sind, die bezüglich ihrer Formen die weitgehendste Mannigfaltigkeit bieten, bald als knopfartige Vorsprünge sich dem Beschauer präsentieren, bald wieder als keulenförmige, posthorn- oder rankenförmige Formationen zutage treten. Oft haften diese Exkreszenzen nur mit sehr zartem Stiele an der Unterlage, und so wird es erklärlich, daß man vielfach der Ansicht begegnet, diese Sprossen würden sich von dem Mutterboden ablösen und dann als losgetrennte Gebilde selbständig im maternen Blute fortleben können. Ihr weiteres Schicksal wäre es dann, daß sie anfangs als Klumpen und Ballen kenntlich, späterhin dem Zerfall und der Auflösung anheimfallen. Nun ist es gewiß, daß man im intervillären Raume tatsächlich derartigen Konglomeraten begegnet, ebenso weiterhin in maternen Gefäßen kleinen Kalibers, so lange die Plazenta noch im Wachstum begriffen ist und die Zotten in späterhin noch genauer zu schildernder Weise gegen die Elemente der mütterlichen Schleimhaut, respektive sogar in den Bereich der Muskulatur vordringen. Meist aber handelt es sich um Trugschlüsse, wenn man die genannten Gebilde als »frei« bezeichnet; es gelingt nämlich bei aufmerksamem Suchen in Serienschnitten recht häufig den Zusammenhang derselben mit der Zottenoberfläche einwandfrei nachzuweisen, somit die Formation als ein kontinuierliches Ganze darzustellen.

Das in diesem Abschnitte nun zu besprechende spezielle Thema finden wir in der Literatur mehrfach berührt.

Pfannenstiel schreibt darüber in seiner Arbeit in »Winckels Handbuch der Geburtshilfe«: »Es erscheint zweifellos, daß das Syncytium eine gewisse amöboide Beweglichkeit besitzt. Es ist bekannt, wie das Wachstum der Zottenäste vor sich geht: Das Syncytium treibt keulenförmige Sprossen unter lebhafter Kernvermehrung. In diese hinein dringt das Stroma mitsamt seiner Zellschicht und verdünnt allmählich das Syncytium zu einer einschichtigen Lage. Die Zellen des Syncytiums können sich anderseits auch zwischen die Langhans-Zellen einschieben, selbst bis ans Chorionbindegewebe (Langhans u. a.). Endlich wird von einigen Autoren (besonders Marchand) auf die Fähigkeit der amöboiden Beweglichkeit auch die Entstehung der Riesenzellen in der Dezidua zurückgeführt. Dies halte ich für unrichtig: denn, wie ich zu zeigen in der Lage bin, entstehen die Riesenzellen in loco, und viel eher ist es wahrscheinlich, daß umgekehrt diese syncytialen Riesenzellen einwärts sich bewegen, um dort den syncytialen Zottenüberzug durch neuen Nachwuchs zu verstärken.«

Um nun die Frage der amöboiden Beweglichkeit des Syncytiums einer exakten Lösung zuzuführen, wäre es wohl wünschenswert, diese Lokomotionsphänomene am lebenden Objekte direkt beobachten zu können. Daß die Bedingungen hierfür nur ganz außerordentlich selten geboten sind, ist in der Schwierigkeit der Beschaffung des geeigneten Materials begründet. v. Lenhossek (Verhandlungen der anatomischen Gesellschaft in Halle. 1902) untersuchte eine menschliche Fruchtblase einige Minuten nach Exstirpation des Uterus und konnte an den Stäbchen des Bürstenbesatzes keine Bewegungen konstatieren; er erklärt dieselben damit im Gegensatz zu anderen Autoren, die in der wechselnden Höhe des Bürstenbesatzes an ein und demselben Präparate den Ausdruck der selbständigen Formveränderlichkeit desselben erblicken, als bewegungslos und nennt sie Stereozilien. Auch von anderweitigen Formvariationen des Syncytiums als ganzem wird nichts erwähnt; an anderer Stelle (referiert im Zentralblatt für Gynäkologie, 1904, Nr. 7) hält aber v. Lenhossek die Möglichkeit der Beobachtung eines Formenwechsels des Zottenüberzuges für durchaus nicht unbegründet. Mir selbst bot sich bisher nur zweimal Gelegenheit, an lebensfrischen Objekten, d. h. unmittelbar nach Exstirpation des graviden Uterus gewonnenen Plazenten, diese Frage zu studieren. Allerdings stand mir kein heizbarer Objekttisch zur Verfügung, und so nahm ich anfänglich meine Zuflucht zur auf Bruttemperatur erwärmten physiologischen Kochsalzlösung, das zweite Mal verwendete ich steril aufgefangene Amniosflüssigkeit. Die Zotten wurden darin rasch zer-

zupft und im Schälchen unter dem Mikroskop beobachtet. Ein sichtbares Ausstrecken oder Einziehen von Fortsätzen in dem üblichen Sinne der amöboiden Bewegungstätigkeit war dabei an den Chorionzotten auch bei lange dauernder Beobachtung nicht wahrzunehmen; doch konnte ich mich des Eindruckes nicht erwehren, daß gelegentlich die von der Zottenoberfläche oft in vielfacher Zahl sich abhebenden verschiedengestaltigen, meist kolben- und keulenartigen Ausläufer nach Ablauf von Minuten gewisse Formveränderungen darboten, insofern sie sich an ihrem peripheren Pole abflachten und wellenförmige Einsenkungen zeigten, wo solche vorhin nicht vorhanden gewesen. Dies konnten aber auch Absterbeerscheinungen des labilen Protoplasma sein, und damit mußte die Deutung dieser Wahrnehmung unentschieden bleiben.

Aber auch wenn diese geringgradigen Formvariationen unter den genannten Bedingungen nicht entscheidend waren, sprach dies gegen eine eventuelle sonstige amöboide Bewegungsmöglichkeit? Dabei müssen wir uns in Erinnerung rufen, daß es zur Entfaltung der Lebenstätigkeit des Protoplasma stets des Zusammenwirkens verschiedener äußerer Faktoren bedarf, daß es daher weiterhin sofort zur Hemmung und zum Stillstand dieser Lebenstätigkeit kommen kann, wenn die Temperatur, der Sauerstoff-, Wasser- oder Salzgehalt des umgebenden Mediums eine Änderung erfahren, daß insbesondere der plötzliche Wechsel der Umgebung transitorische Verlangsamung oder völliges Sistieren der wahrnehmbaren Bewegungstätigkeit bedingen kann, daß also in jedem Fall nur eine günstige Konstellation der äußeren Faktoren Bedingungen schafft, wie sie das innere vitale Getriebe des Protoplasten erheischt, und daß damit eine Änderung der komplizierten Lebensbedingungen dann eintritt, wenn diese Konstellation eine andere geworden. Hierher gehört auch die Gegenwart äußerer Reizwirkungen, die häufig erforderlich erscheint, um den Ruhezustand des Plasmas aufzuheben, welcher, durch das korrelative Walten verschiedener, dem Protoplasma innewohnenden Momente oder durch Außenbedingungen hervorgerufen, uns als Resultat einer »Hemmungswirkung« entgegentritt. Dieser Verschiebung der Faktoren wird daher immer Rechnung getragen werden müssen; genannt sei in diesem Sinne die mannigfache Alterabilität des Protoplasma und der Einfluß äußerer Agentien auf die Tätigkeit des Protoplasten, Momente, die schon bei der einfachen Präparation in Frage kommen werden.

Bewegungstätigkeit geht bestimmt der Chorionzotte, als ganzes betrachtet, nicht ab. Mit zwingender Notwendigkeit ergibt sich dies

aus dem Ein- und Vordringen der Zotten in mütterliches Gewebe, ohne welche Vorgänge ja die Ernährung und Entwicklung des fötalen Organismus undenkbar wäre. Es müßten sich die Lebensvorgänge, die sich hier im Laufe von Stunden oder vielleicht ganzer Tage abspielen, auf einen kleinen Zeitraum zusammendrängen, sollten diese Ereignisse dem Auge des Beobachters sinnfällig zugänglich sein. Nur die vergleichende Untersuchung einschlägiger histologischer Objekte vermag hier über die Zeitdauer des Ablaufes dieser Wachstumsvorgänge, von denen weiterhin ausführlicher gesprochen werden soll, möglicherweise einiges Licht zu verbreiten.

Um aber diese Lebensvorgänge als solche, also die Wachstumsphänomene, von den sonstigen Formveränderungen der Chorionzotte streng gesondert zu halten, müssen wir daran erinnern, daß wir als Wachstum im üblichen Sinne des Wortes die formativen Vorgänge bezeichnen, die zu einer bleibenden Änderung der Gestaltung führen, Vorgänge, welche der Regel nach mit einer Volumzunahme verknüpft sind, während es zu einer Formveränderung ohne Volumzunahme führen kann, wenn sich ein Organ in bestimmter Richtung vergrößert, während es gleichzeitig in anderer Richtung an Ausdehnung abnimmt. Hier haben wir dann eine formale Neugestaltung als Eigentätigkeit des Protoplasmas vor uns ohne wesentliche Vermehrung der Plasmamasse, dagegen Streckenwachstum meist unter Bildung von Vakuolen. Dieser verwickelte physiologische Vorgang im Innern des Protoplasten vollzieht sich nämlich unter Mitwirkung von Räumen, die von lebendiger Substanz umschlossen erscheinen, deren Inhalt für sich aber nicht lebendig ist, Vakuolen, die offenbar in vielfacher Beziehung zur Tätigkeit des Protoplasmas stehen; sie dienen seinen Assimilations- und Ernährungsvorgängen, wobei den verschiedenen Vakuolen eine ungleiche Bedeutung zufallen mag. Durch die mannigfache Verteilung dieser Hohlräume wird auch die Struktur des Protoplasmas eine außerordentlich wechselnde, und unter bestimmten Bedingungen wird dieselbe grobnetzförmig, indem sich die Vakuolen erheblich vergrößern und das Protoplasma in dünne Stränge ausgezogen wird, die außen eine kontinuierliche Schicht formieren, im Innern aber schmale Gerüstbalken von Kammern bilden. Das syncytiale Plasma des Chorionüberzuges ist nun in hohem Maße befähigt, derartige Netzstrukturen zu bilden, ohne daß wir immer, wenn dieselben zur Beobachtung kommen, den kausalen Zusammenhang dieser vitalen Vorgänge ergründen können. Auf Tafel III, Fig. 10 sehen wir die Abbildung einer derartigen Formation des syncytialen Plasmas. Vom Mantel

einer Chorionzotte geht ein durch Serienschnitte zu verfolgender solider syncytialer Sproß aus, der zu einem mütterlichen Gefäße hinzieht; dieses ist mit einer stellenweise deutlichen Endothelauskleidung ausgestattet. In das Lumen des Gefäßes ist dieser Sproß eingedrungen mit einer sich konisch verbreiternden, knopfartig vorspringenden, massigen Formation, die, in ihrem Stiele noch ein kontinuierliches geweblich Ganzes, peripher ein Konglomerat von Hohlräumen darstellt, welche durch ein System von kernführenden syncytialen Spangen voneinander isoliert sind. Es ist nach Analogien mit ähnlichen Erscheinungen in der Pflanzenwelt sehr naheliegend, daß es sich auch hier um Vorgänge handelt zwecks besonderer Steigerung der Turgorkraft zur Überwindung von Widerständen vermöge der von den gelösten Substanzen ausgehenden osmotischen Leistungen. So wissen wir, daß die wachstumstätige Pflanze unter besonderen Umständen durch die Ausgestaltung derartiger Formationen einer hohen Druckwirkung gegen die Unterlage fähig ist, daß beispielsweise eingeklemmte Wurzeln schwere Steine vorzuschieben, sogar Felssteine abzusprengen vermögen (zitiert nach Pfeffer, Pflanzenphysiologie, 1904, Bd. II, S. 147). Im übrigen begegnet man aber auch sonst einer netzartigen Gestaltung des syncytialen Plasmas an der Überkleidung der frei im intervillären Raum flottierenden Zotte (siehe anatomischer Teil); hier fällt es eben schwer, diese formale Neugestaltung mit Wachstums-, respektive Proliferationsvorgängen in Korrelation zu bringen, oder dieselbe vielmehr als Ausdruck einer Degeneration des Zottenmantels anzusehen, wie dies Kollmann aufzufassen geneigt ist (Zeitschrift für Biologie, Bd. XXXVII, »Kreislauf der Plazenta, Telegonie«). Mit der empirischen Erkenntnis realen Geschehens sind wir eben noch nicht über die kausalen Bedingungen orientiert, und formell scheinbar gleiche oder ähnliche Vorgänge können in verschiedener Weise veranlaßt worden sein (Pfeffer).

Die vielfachen Formveränderungen des Protoplasmas, welche einerseits die äußeren Umrisse desselben mannigfaltig gestalten, anderseits als Ausdruck einer bestimmten physiologischen Reaktion durch netzartige Ausgestaltung des Plasmodiums eine Binnenströmung des Plasmas zur Voraussetzung haben, treten uns als Resultierende einer autogenen Bewegungstätigkeit entgegen, die dem Protoplasma eigen ist, wo Expansion (»zylindrogene Bewegungskomponente« Jensens) und Kontraktion (»sphärogene Komponente«) in stetem Antagonismus sich befinden (vgl. Jensen, Protoplasmabewegung, in Ergebnisse der Physiologie, 1902). Man ist eben geneigt, den Aggregat-

zustand des Protoplasmas allgemein als zähflüssig zu bezeichnen, wie dies seitens verschiedener namhafter Autoren gerade für das Zottensyncytium schon aus Gründen seiner klebrigen Beschaffenheit, vermöge seiner Neigung, sich der Umgebung allseits anzupassen und anzuschmiegen, vielfach angenommen wird; diese Beschaffenheit des Syncytiums manifestiert sich auch durch die Abrundung losgelöster ganzer Stücke und der im Innern befindlichen Vakuolen, sowie durch das Ausziehen des Plasmas in Fäden (vgl. Rhumbler, Der Aggregatzustand und die physikalischen Besonderheiten des lebenden Zellinhaltes in Verworns Zeitschrift für allgemeine Physiologie, Bd. I). Somit sind auch für die Mechanik des Zottenplasmodiums die Gesetze der Oberflächenspannung maßgebend, durch deren Modifikation eine entsprechende mannigfache Ausgestaltung des Plasmas erzielt werden kann, während wir anderseits daran festhalten müssen, daß die Waben- oder Schaumstruktur, die dem Syncytium zukommt (vgl. Anatomischer Teil), durch die Steigerung der Kohäsion, also durch Eigengestaltung, in integrierendem Sinne für den Erfolg seiner Aktionen bestimmend sein wird. Welchen Zwecken diese Protoplasmaaktion dient, ob sie nur der Lokomotion vorsteht, zur Befestigung an der Unterlage, zum Aufsuchen günstiger und Vermeidung ungünstiger Außenbedingungen, oder ob dieselbe auch zur Förderung des Stoffwechsels bestimmt ist, bleibt vorerst eine Frage für sich. Hier sei der Ort, an Tatsachen zu erinnern, die wir im biochemischen Teile kennen gelernt haben, die besonders rege Aufnahme von Fett und Eisen an den syncytialen Sprossen (vgl. Verworn, Psycho-physiologische Protistenstudien, 1889, und Die Bewegung der lebendigen Substanz, 1892, sowie Jensen l. c.). — Auf jeden Fall ist aber die Bewegungstätigkeit des Protoplasmas, sowie jede vitale Tätigkeit überhaupt, stets von der Stoffwechseltätigkeit abhängig; daher fehlt auch der ausgewachsenen Chorionzotte nie die innere Bewegungstätigkeit, und wie die Implantation der Zotte, ihre Befestigung im Substrate nicht ohne äußeren Formenwechsel verlaufen kann, so ist auch für die ununterbrochene Aufnahme und Abgabe von Stoffen die Vorstellung einer stetigen inneren Bewegungstätigkeit wohl unabweislich.

Um die Frage zu studieren, inwieweit die Chorionzotte — als ganzes betrachtet — im mütterlichen Blute flottierend, Bewegungen erkennen läßt, stellte ich folgenden Versuch an. Eine frisch gewonnene Plazenta aus dem fünften Schwangerschaftsmonate wird nach Abschwemmen in Wasser in eine physiologische Kochsalzlösung gebracht,

dann ein Sektor derselben im Zusammenhange mit dem Nabelstrang herauspräpariert; durch die Eihäute und den Nabelstrang werden einige Seidenzügel geführt und dieselben mit Heftpflasterstreifen an dem Rande der mit Kochsalzlösung gefüllten Schale befestigt, so daß gewissermaßen ein festgestelltes System gesichert ist. Hierauf wird eine dünne Kanüle in eine Nabelarterie eingebunden und mittels eines Gummidrains mit einer Spritze in Verbindung gebracht. An einem Randteile der Plazenta wird nun durch vorsichtiges Zerzupfen mit Nadeln eine gewisse Isolierung der Gewebebestandteile vorgenommen. Läßt man jetzt rhythmisch durch Vorschieben des Spritzenstempels eine gefärbte Flüssigkeit ins Gefäßsystem der Plazenta gelangen, so merkt man unter schwachen Vergrößerungen, wie die Zotte jedesmal, wenn die Flüssigkeitswelle in sie hineingelangt, eine Streckung erfährt, sich aufrichtet, auch eine gewisse seitliche Deviation ausführt. Übertragen wir dieses Resultat auf die lebende Plazenta, dann sind wir genötigt, dieselbe als pulsierendes Organ aufzufassen, eine Annahme, die schon in der anatomischen Verteilung der Gefäße — im allgemeinen in der Längsrichtung der Zotte angeordnet — eine gewisse Begründung erfährt. Diese Bewegungsphänomene erinnern an die rhythmischen Schaukelbewegungen des Nährbodens bei Sauropsiden behufs gleichmäßiger Durchmischung der Nährflüssigkeit für den Embryo, ebenso an die rhythmischen Oszillationsbewegungen des graviden Uterus von Branchipus (vgl. Schauinsland, Die Entwicklung der Eihäute der Reptilien und der Vögel in Hertwigs Handbuch der vergleichenden Entwicklung. 1902, S. 202).

II.

Implantation und die ersten Wachstumserscheinungen der Zotten.

Die biologische Bedeutung der Chorionzotte ist es, Nährmaterial dem in Entwicklung begriffenen Keim zuzuführen. Als wesentlichste Quelle der Nährstoffe haben wir das mütterliche Blut kennen gelernt, daneben kommen in untergeordnetem Maße die Zerfallsprodukte des maternen Schleimhautgewebes in Betracht. Unsere Aufgabe wird es nun sein, mit den Entwicklungsvorgängen der Zotte vertraut zu werden, um die nähere Art und Weise kennen zu lernen, wie die Zotte in ihrem Wachstum Mittel und Wege findet, den sich steigernden Anforderungen und Bedürfnissen des jungen Keims gerecht zu werden, demselben das nötige Material zuzuführen; fernerhin wird es Ziel

unserer Erörterungen sein müssen, auf die innige Verbindung von Chorion und mütterlichem Gewebe zurückzukommen, welche Erscheinung den Keimblasen so ziemlich aller viviparen Säuger eigentümlich ist.

Daß das Ei der Säuger alsbald, wenn es in den Uterus gelangt, diese innige Verkettung mit den Geweben der Mutter anstrebt, um von hier Nährstoffe zu gewinnen, muß darauf zurückgeführt werden, daß die im Ovarialei aufgespeicherten spärlichen Reservestoffe durch den in Furchung begriffenen Keim binnen kurzer Zeit aufgebraucht werden; die Kenntnis der Vorgänge bei Säugetieren gestattet uns nun anzunehmen, daß diese ersten Furchungsvorgänge im Ei bereits während der Wanderung desselben durch die Tube erfolgen, in dem Sinne, daß es noch während des Verweilens des Ovulums in der Tube zur Bildung einer Blastula und Gastrula mit Area embryonalis kommt. Ist das Ei nun in die Uterushöhle gelangt, so tritt es mit seiner äußeren Zellenlage in direkten Kontakt mit dem Uterusepithel. In diesem Momente ist das Ei noch zottenlos und das Uterusepithel geht an der Stelle, wo es mit dem Epithelüberzug der Eiblase in nähere Berührung tritt, verloren. Die Bildung von Zotten beginnt somit erst dann, wenn das Chorionepithel mit der Uterusschleimhaut verlötet ist.

Bezüglich der Frage, ob das Ei bei seiner Einbettung schon Zotten besitze oder noch zottenlos sei, sprach zuerst v. Herff die Ansicht aus, daß das Ovulum bei seiner Einnistung keine Zotten trage, da das jüngste bis dahin bekannte menschliche Ei nur am Äquator und gegen den einen Pol hin Zotten besaß. Auch bei Tieren läßt sich vielfach die Eieinbettung vor Ausbildung der Zotten beobachten. Die Stelle nun, an welcher sich das menschliche Ovulum inseriert, kann jeder Punkt des Uteruskavums sein; nirgends findet sich ein anatomisches oder physiologisches Hindernis für diesen Vorgang.

Bald darauf nahm auch Siegenbeek van Heukelom an der Hand eines beobachteten Falles von junger menschlicher Plazentation die Bildung der Zotten nach erfolgter Einbettung des Eies an; allerdings sei dies nur eine Hypothese, und es gäbe »kein Gebiet der Entwicklungsgeschichte, wo man vorsichtiger mit hypothetischen Schlüssen sein muß, als gerade die Plazentation. Der schnelle Verlauf der Prozesse und die ephemere Natur mancher Bildungen könne uns sehr leicht irreführen, wenn wir zwischen zwei bekannte Stadien ein drittes hypothetisches interpolieren möchten«.

Die Ansicht, daß das menschliche Ei nur an einer epithelfreien Stelle der Uterusmukosa inserieren könne, sprachen zuerst Berry Hart und Graf v. Spee aus. Graf v. Spee hatte nämlich den Nachweis geführt, daß das Meerschweinchenei im Keimblasenstadium sich in das bindegewebige Stroma der mütterlichen

Schleimhaut einfrißt oder eingräbt, indem es sich mittels protoplasmatischer Fortsätze eine Lücke im Uterusepithel schafft, durch welche es ihm ermöglicht wird, in die Saftspalten des Bindegewebes zu gelangen; hier entwickelt sich der Keim, zwischen Drüsen und Gefäßen liegend, interstitiell fort, während die Entwicklungsstelle durch das in Reaktion befindliche umgebende Schleimhautgewebe umschlossen wird. Graf v. Spee war es auch, der darauf hinwies, daß das Ei von einer großen Zahl der Säuger beim Eintritt in die Uterushöhle noch so geringen Umfanges sei, daß es deren Lichtung nicht auszufüllen vermag. Um nun trotzdem ehemöglichst in allseitige Beziehung mit der mütterlichen Schleimhaut treten zu können, ist eine Einkapselung des Ovulums in einem Abschnitte der Schleimhaut unumgängliche Notwendigkeit. Für das Meerschweinchen wurde weiterhin von dem Autor festgestellt, daß es ein höchstens acht Stunden dauernder Zeitabschnitt ist, während dessen das Ei das Epithel der Mukosa durchbohrt und in das subepitheliale Bindegewebslager vordringt.

Bezüglich der Frage der Einbettung des menschlichen Eies sind die Anschauungen der Autoren, welche dieses Thema behandeln, noch keineswegs in Übereinstimmung. Dies liegt zunächst an der Schwierigkeit der Gewinnung des erforderlichen Untersuchungsmateriales überhaupt; dann lehrten die Beobachtungen v. Spees, daß der Vorgang der Implantation des Meerschweincheneies sich auf wenige Stunden erstreckt, und viele zwingende Momente deuten darauf hin, den Vorgang der Implantation der menschlichen Keimblase mit den angeführten Ereignissen in Analogie zu bringen. Es ist also eben mehr Zufallssache, wenn dem Forscher das ersehnte Objekt in die Hände gerät, und so sind wir denn auch heute noch über die allerjüngsten Stadien nicht orientiert. Ein gewisser, für unsere gesamten Deduktionen bedeutender Wandel der Anschauungen ist allerdings durch die in den letzten Jahren erfolgte sorgfältige Untersuchung junger menschlicher Keimblasen geschehen; und als man zur Überzeugung gelangte, daß die Einbettung des Eies und seine ersten Wachstumserscheinungen auch bei geschehener Nidation in der Tube in großen Zügen denselben Gesetzen folgen wie beim Ablauf der Vorgänge im Uterus, konnten weitere neue Beobachtungen zur Klärung der schwebenden Fragen herangezogen werden. Als maßgebend für die Lehre von der uterinen Implantation des Ovulums beim Menschen ist die Beobachtung von Peters anzusehen; ursprünglich in ihrer allgemeinen Gültigkeit angezweifelt, ist dessen Anschauung durch die seither erfolgten übereinstimmenden Mitteilungen anderer Autoren gestützt und so ziemlich allerseits akzeptiert worden. Es wird daher notwendig sein, eine Reihe der für das Verständnis der Wachstumsvorgänge der Plazenta erforderlichen Punkte aus der Petersschen Darstellung der Implantation

wiederzugeben und daneben die wichtigsten diesbezüglichen Angaben der übrigen Autoren zu berücksichtigen.

Für die Feststellung des ersten Entwicklungsganges der menschlichen Plazentation, die Kenntnis der Anlagerungsvorgänge des Eies an die Uteruswand, ist es von maßgebendster Bedeutung, ob sich das Ovulum auf der Oberfläche der Schleimhaut, beziehungsweise in einer zwischen zwei gewucherten Schleimhautfalten befindlichen Furche ansiedelt und von der stark schwellenden Mukosa umwallt wird (Reflexabildung im älteren Sinne, Reichert, His, Leopold, Ruge), oder ob das Ei, die Epitheldecke der Mukosa durchbrechend, ins Schleimhautgewebe des Uterus einsinkt (v. Siegenbeek, Peters). Im letzteren Falle ist das Eichen direkt in die Schleimhaut eingesenkt, kaum oder nur wenig über deren Oberfläche prominierend; es ist der Vorgang der gleiche, wie ihn v. Spee an dem Ei des Meerschweinchens beobachtete, und wie er seither als »interstitieller Entwicklungstypus der Keimblase« bekannt ist. Außer der deletären Wirkung des Ektoblasts auf das Schleimhautepithel des Uterus und auf das darunterliegende Bindegewebe kommen aber noch andere Faktoren für das Zustandekommen des Eindringens des Eies in die Tiefe zur Geltung. Darüber berichtet Pfannenstiel (»Das erste Stadium der Eieinbettung« in Winckels Handbuch, Bd. I): »Bei dem Eindringen des Eies in die Dezidua darf nicht die Vorstellung obwalten, als ob das Ei einsinke nach dem Gesetze der Schwere.« »Wenn also das Ei im Niveau der Schleimhautoberfläche — dieselbe wenig oder gar nicht überragend — gefunden worden ist, so kann es wohl dahin nur gelangt sein, indem es dorthin geschoben wurde. Wahrscheinlich geschieht dies durch den Innendruck, der im Uteruskavum herrscht. Derselbe ist gegen den nicht graviden Zustand erhöht durch die allseitige Schwellung der Mucosa corporis uteris. Es wird dadurch das Ei, sobald es eine gewisse Größe erlangt hat, an die Schicht erst angedrückt, dann in dieselbe eingedrückt. Dieser Vorgang wird begünstigt durch die ödematöse Auflockerung der Mukosa in Beginne der Schwangerschaft.«

Ist nun das Ei in den Bereich des Uterusbindegewebes gelangt, so treten alsbald an demselben eine Reihe wichtiger Vorgänge in den Vordergrund der Erscheinungen. Zuerst von van Heukelom und bald danach von Peters wurde die Beobachtung gemacht, daß das menschliche Ei, ebenso wie das vieler Säuger (Igel), bald nach seiner Einlagerung ins mütterliche Schleimhautgewebe von mächtigen Ektoblastmassen umgeben erscheint, welche ringsum die ganze Eiperipherie umfassen. Hubrecht hatte für diese Formation den Namen »Trophoblast« gewählt, um mit der Terminologie auch die Funktion des Gewebes anzudeuten; die Bestimmung desselben ist es nämlich, von Anfang an der Ernährung des Eies zu dienen und mit den mütterlichen Geweben in unmittelbaren Kontakt zu treten. Von der tierischen Plazentation wurde nun diese Bezeichnung hertibergenommen und durch v. Siegenbeek und Peters auch für die gleiche Gewebsformation beim Menschen angewendet.

Nach Peters gestaltet sich nun der Modus der Erscheinungen im Beginne derart, daß das kleine Ovulum, außen allseitig von einer dicken Ektodermschale umgeben, vollkommen in das uterine Schleimhautgewebe zwischen zwei Drüsen eingebettet ist. Über die gegen die Uterushöhle hin gelegene Seite der Fruchtblase schiebt sich von beiden Seiten her ein gegen die Mitte zugeschärfter Wall von Schleimhautgewebe hinüber, der gegen die Lichtung des Uteruskavums hin ein wohl erhaltenes Epithel trägt. Diese Kulissen sind die Ränder der Einbruchspforte, die sich zusammenschieben und einander bis auf eine kleine Lücke, welche durch einen Pfropf von Blut und Fibrin verschlossen ist, nähern; damit ist die Decidua capsularis gebildet. Das Eikavum ist nach außen hin allseitig von der Ektoblastschale umgeben, welche stellenweise über 0·5 *mm* dick ist, durch kleinere und größere Blutlakunen bienenwabenartig durchbrochen erscheint, peripher aber meist noch ein kontinuierliches Ganze darstellt. Die Eihöhle selbst trägt an der Peripherie kleine, stellenweise dichotomisch geteilte, zottenförmige Ausbuchtungen, und in diese zottenartigen Hohlsprossen des Ektoblastes dringen allenthalben Ausläufer des die Eihöhle auskleidenden Mesoderms ein. Damit ist der Beginn der Zottenbildung eingeleitet; deren Genese wird aber als sekundäre angesehen, sie entstünden gewissermaßen als Korrosionspräparat aus der Trophoblastschale im Anschlusse an die Ausbildung der intervillösen Räume. Die zwischen je zwei Zöttchen gelegenen Trophoblastreste sind nämlich besonders da, wo sich das Blut in die Lakunen bis an die Eiperipherie hineingewühlt hat und nunmehr ein ein- respektive zweischichtiges Chorion übriggeblieben ist, gegen das Eiinnere häufig buckelförmig vorgewölbt. Somit höhlt das materne Blut die Trophoblastschale derart aus, daß Säulen und Verbindungsbrücken dieses Gewebes übrigbleiben, welche von dem sprossenden Mesoblast einen bindegewebigen Grundstock erhalten und dadurch zu den primären Zotten umgewandelt werden.

Ähnlich lautet die Darstellung von Siegenbeek van Heukelom, die wörtlich zitiert lautet: »Stellen wir uns vor, daß die Trophoblastwucherung, die wir so intensiv in unseren Präparaten beobachten, gleich bei der Einbettung des noch zottenlosen Eies anfängt und so eine mehrere Zellen dicke Schicht bildet. Nehmen wir an, daß die von uns nachgewiesene Auflösung der Kapillarwand unter dem Einflusse dieses Trophoblastes alsbald stattfindet und die Kapillaren also dem Trophoblast zu geöffnet werden, so wird das Blut sich in die soliden Zellmassen ergießen können und darin mittels Degeneration der Gewebszellen Lakunen bilden, gerade so, wie wir es wirklich in den dicken peripheren Trophoblastmassen unseres Stadiums beobachteten. Wenn das Trophoblast fortwährend wächst und die Lakunen größer werden, wird auf diese Weise ein spongiöses Gewebe ausgebildet; die Lakunen werden zusammenfließen, Trophoblastverbindungen werden wie Scheidewände und Säulen stehen bleiben und den lakunären Blutraum durchziehen. Durch sie wird die Verbindung der Keimblase mit der auf dem mütterlichen Gewebe liegenden Trophoblastschicht erhalten. Nun wächst in diese Säulen das Mesoblast von der Keimblase hinein, und so werden die Zotten, wie wir sie gesehen haben, ausgebildet; sie sind dann im zentralen Teil

aus Mesoblast und Trophoblast zusammengesetzt, während das Bindegewebe den peripheren Teil noch nicht erreicht hat. Dieser Vorgang hört nicht auf, die Lakunen werden allmählich größer, die Zotten länger, das Trophoblast ordnet sich regelmäßig an ihrer Oberfläche. Die Zotten würden also nicht aktiv gebildet werden; sie werden sozusagen ausgesponnen zwischen den sich vergrößernden zentralen und peripheren Trophoblastschichten. Sie wachsen der Dezidua nicht entgegen, sondern sind vom Anfange an mit ihr verwachsen.«

Eine wichtige Tatsache harrt nun ihrer Besprechung, die nämlich, daß die Zotten, die Ektoblastschale und deren Derivate sofort nach der Insertion des Eies mit den mütterlichen Blutbahnen in Beziehung und Verbindung treten. Wie dies geschieht, soll wieder nach den Angaben der beiden genannten Autoren zur Sprache kommen. Das mütterliche Schleimhautgewebe ist an der ganzen Eiperipherie von strotzend gefüllten, venösen, kleinen Gefäßstämmchen durchsetzt, besitzt somit förmlich kavernösen Aufbau. An diesen Kranz von Gefäßen rücken nun die Trophoblastmassen, die Dezidua durchwachsend, heran und bringen die Gefäße zur Dehiszenz. Wir sahen, daß an dem jungen Ei die Zotten durch Ektoblastbalken mit der peripheren Ektoblastschale in Verbindung stehen, daß diese Schale aber eigentümliche, mit Blut gefüllte Lakunen enthält. Diese Hohlräume, welche mütterliches Blut führen, besitzen keinen besonderen Wandbelag, sondern sind von fötalen Zellmassen begrenzt; ihr Blut beziehen sie von mütterlichen Blutgefäßen, deren Einmündung an den Stellen zu finden ist, wo die Dezidua nicht von Ektoblast überzogen wird. Nach v. Heukelom stellt sich der intervillöse Raum, der später zum großen Plazentarraum wird, in diesem Stadium »als eine breite Flüssigkeitsschale dar, die das Ei umgibt und, die Kapillarmündungen ausgenommen, allseitig vom Ektoblast umgeben ist«. In diesen intervillösen Raum öffnen sich nun mehrere weite Kapillaren, und zwar entweder direkt, nachdem sie in großem Zickzack oder in langem, schrägem Verlaufe das Schleimhautgewebe durchsetzt haben und ihrer Eröffnung ein Endothelschwund vorausgegangen; oder aber man beobachtet, daß der fötale Ektoblast die von Endothel entblößte Kapillarwand auf längere Strecken hin substituierte. Gewissen Differenzen gegenüber dieser Auffassung begegnet man bei Peters. Die kapillaren Endothelrohre, welche stellenweise von den umgebenden Stromazellen einen adventitiellen Mantel erhalten, erscheinen in der Nähe des Eies als mächtig erweiterte Bluträume; hervorgerufen dürfte diese erhöhte Kongestion durch den Reiz des Eies an der Anlagerungsstelle sein. Es kommt aber auch zur Neubildung von Gefäßen; aber die neugebildeten Endothelrohre verfallen alsbald dem arrodierenden Einflusse des wuchernden fötalen Ektoblastgewebes, welches das Gefäß umklammert und zum Schwund bringt, so daß das mütterliche Blut frei fötales Gewebe bespült. Die präformierten Kapillaren des Schleimhautgewebes werden durch die mächtig wuchernde Trophoblastschale peripherwärts vorgetrieben, in ihrer Verlaufsrichtung derartig abgelenkt, daß sie wie Meridiane um die Eiblase verlaufen; und so erfolgt der Durchbruch ihrer Endothelwandung sowohl infolge der starken Kongestion, wie durch den mechanisch erzeugten

Gefäßinnendruck, und das Blut bricht in den Trophoblast ein. Die Blutlakunen, welche nun die Trophoblastschale in ihrer ganzen Masse durchsetzen und durch Verbindungskanäle untereinander kommunizieren, sind meist allenthalben von Ektoblastgewebe umgrenzt; nur dort, wo das Ektoblast divergierend in die Kompakta ausstrahlt, bildet dieselbe den peripheren Abschluß der Bluthohlräume. Damit, daß unter dem korrodierenden Einfluß des maternen Blutes immer weitere Partien der Trophoblastschale der Degeneration anheim fallen und gleichzeitig die Zottenbildung Fortschritte macht, wird aus den anfangs durch mächtige Zellbalken getrennten Blutlakunen ein großer gemeinsamer Blutraum, der mit mütterlichen Gefäßen in Kommunikation steht.

Auch Hofmeier findet einige junge Eichen allseits vom intervillösen Raum umgeben, und die Präparate lassen mit aller Bestimmtheit die breite Eröffnung verschieden großer, bis dahin in der Wand der Reflexa gelegener Blutgefäße in den intervillösen Raum verfolgen.

Sollen wir nunmehr nach diesen Darstellungen resümieren, wie sich anfänglich die Gewebsverbindung zwischen Mutter und Frucht beim Menschen darstellt, so werden wir sagen: Sobald das befruchtete Eichen mit der Uterusschleimhaut in Beziehung tritt, verschwindet an diesem Orte das Uterusepithel; um diese Zeit hat das Ei annähernd 1 *mm* im Durchmesser. Ist das Oberflächenepithel an der Anlagerungsstelle zerstört, so gelangt das Ei in das subepitheliale Bindegewebe, mit dem es alsbald innig sich verkettet; indem der Defekt der Uterusschleimhaut durch eine Wucherung des benachbarten Gewebes ersetzt wird, ist die Nidationsstelle gegen die Uterushöhle abgeschlossen. Aus der äußeren Zellenlage des Keimes entwickelt sich durch üppige Poliferation ringsum ein mächtiges Zellager, in welchem lakunäre Räume auftreten, die Blut führen und mit den mütterlichen Blutgefäßen der angrenzenden Gewebszonen in Verbindung stehen. Die Blutlakunen des fötalen Gewebes besitzen keine eigenen Wandungen; die zuführenden mütterlichen, erweiterten Kapillaren haben ihr Endothel unter Degenerationserscheinungen verloren. Sowie sie mit dezidualen Gefäßen in kontinuierlicher Verbindung sind, kommunizieren die Blutlakunen aber auch untereinander; ihr Hohlraum muß als neugebildeter Anhang des mütterlichen Gefäßsystems betrachtet werden, und Bildungsvorgänge zarter Gefäße, die allerdings alsbald wieder unter dem Einflusse des andrängenden fötalen Gewebes ihrer Wand verlustig werden, sind tatsächlich beobachtet. Der Kreislauf in diesem System von Hohlräumen muß somit als ein geschlossener bezeichnet werden, das Blut der Mutter steht in direktem Kontakt mit den kindlichen Zellelementen, und die Verbindung der Blutlakunen mit den mütterlichen Gefäßen ist nicht durch einfache Dilatation derselben zustande gekommen, sondern

auf einem »mehr indirekten und weitschweifigen Weg unter Vermittlung neugebildeter Blutgefäße« (Hubrecht). In etwas älteren Stadien konfluieren diese lakunären Räume zu einem zusammenhängenden, das Ei umschließenden Ganzen; und in diesem Blutraum flottieren nun die zu Zotten umgewandelten fötalen Gewebsbalken. In diese hinein sind nämlich Ausläufer des Chorionbindegewebes gelangt; und während das in die fötale Gewebsmasse (Trophoblast) eingedrungene Blut seine korrodierende Wirkung ausübt, den Trophoblast zum Schwund bringt und ihn, soferne er die Zöttchen überzieht, zu einer einfachen oder doppelten Zellage reduziert, werden durch das Wachstum des Mesoderms vom Ei aus die Zotten modelliert, die immer länger werden, aber jetzt noch peripher (also auf der mütterlichen Seite) in einer kontinuierlichen Schicht fötalen Gewebes, einem Rest der ursprünglichen Trophoblastschale, verankert sind.

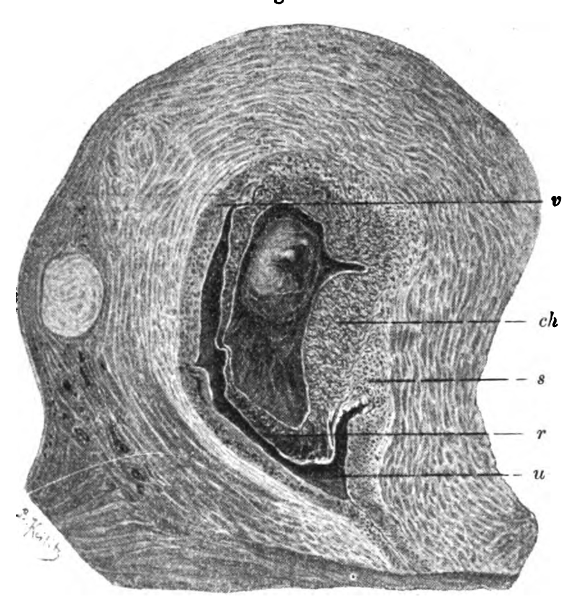
Dieser Aufbau erinnert somit lebhaft an die Schilderung, welche zuerst Hubrecht von der Plazentation von Erinaceus und Tupaja entwarf; auch hier sind die primitiven Blutlakunen, die Vorläufer der späteren intervillösen Räume, innerhalb des fötalen Ektoderms gelegen.

Die allernächsten Wachstumserscheinungen an den Zotten wären nun die, daß dieselben ursprünglich dick und plump, jetzt länger und schlanker werden und ihre periphere Verbindung mit der Trophoblastschale verlieren, so daß sie nun frei im Zwischenzottenraum flottieren; nur zum Teil erscheinen die Zotten noch mit ihren Spitzen im Ektoderm verankert, dies sind die »Haftzotten« im Gegensatze zu den freien, sogenannten »Resorptionszotten«. Diese Metamorphosen geschahen unter steter Resorption von Trophoblastgewebe, Konfluieren der Lakunen und Vertiefung des intervillösen Raumes. Der Trophoblastüberzug der Zotten hat sich in eine äußere plasmodiale Lage umgeformt und in eine innere Zellreihe, den Überrest des Trophoblastmantels; in das Zottenmesoderm beginnen Gefäße einzudringen.

Einem derartigen Stadium, das Ende des ersten beziehungsweise den Beginn des zweiten Graviditätsmonates bezeichnend, entspricht ein Befund, wie ihn nebenstehende Abbildung, Fig. 1, darstellt. Der myomatöse Uterus enthält eine Fruchtblase, die ringsum mit Zotten besetzt und gegen die freie Uterushöhle konvex vorgewölbt ist. Der Embryo, 11 *mm* Nackensteißlänge, hängt durch den Nabelstrang mit der Innenfläche des Chorion zusammen. Das Amnion umschließt noch ziemlich innig den Embryonalkörper und ist durch den Raum des Exocölom von der Innenwand des Chorion isoliert. Die Uterusschleimhaut hat sich zur

Dezidua umgebildet und an der Reflexa sind bereits Degenerationserscheinungen wahrzunehmen. Den intensivsten Grad hat der Degenerationsprozeß an der Kuppe der Fruchtkapsel erreicht; dies ist auch gleichzeitig die dünnste Partie der Reflexa. Hier besteht das Gewebe nahezu ausschließlich aus nekrotischen Zotten, Fibrin und flächenhaft verbreiteten Hämorrhagien. Weshalb es hier zur Koagulationsnekrose des Gewebes kommt, soll späterhin noch besprochen werden. Nicht

Fig. 1.



v = Decid. vera, *ch* = Chorionzotten, *s* = Serotina, *r* = Reflexa, *u* = Uterushöhle.

unerwähnt bleibe, daß das Auftreten dieser flächenartigen Hämatome im Dezidualgewebe sowie die Blutungen in die Drüsenräume regelmäßig vorkommende Erscheinungen sind; soweit nun Zotten mit resorptionsfähigem Zellmantel in deren Nähe sich befinden, werden die anliegenden Teile der extravasierten Blutmengen nach vorhergegangenen bestimmten metabolischen Veränderungen von denselben aufgenommen und für den Eisenbedarf des fötalen Haushaltes in dem Sinne nutzbar gemacht, wie wir dies im Kapitel »Eisenresorption« kennen gelernt haben.

Das fernere Wachstum.

Bestimmte Momente sind es, welche den Zotten und deren Derivaten den Einbruch in die mütterlichen Gewebe gestatten und diese unter physiologischen Verhältnissen kein Analogon findende Invasion in fremdes Gebiet erklärlich machen. Während Frommel der Annahme zuneigt, das Eindringen der Zotten werde — nach Analogie mit der von ihm studierten Fledermausplazenta — auch beim Menschen durch einen halbflüssigen Zustand des dezidualen Protoplasmas ermöglicht, sind wir heute, wo wir tiefere Einsicht in die chemischen Leistungen des Zottenmantels gewonnen haben, wohl genötigt, den Komplex der physiologischen Faktoren zur Ermöglichung eines plastischen Wachstums als Kombination aufzufassen *a)* einer spezifischen Wachstumsenergie des Zottengewebes und *b)* der den Zottenepithelien innewohnenden, ihnen eigentümlichen Fermentwirkungen, dieser chemischen Energiemittel und Werkzeuge der Zellen; die eiweißspaltende Kraft derselben wird es wohl vorzugsweise sein, welche Wesen und Verlauf dieses Prozesses bedingt. Unterstützt werden die genannten Zelleistungen durch bestimmte Vorgänge, welche sich an dem mütterlichen Schleimhautgewebe abspielen und im allgemeinen einer Auflockerung beziehungsweise stärkeren Durchfeuchtung desselben gleichkommen. Ganz besondere Vorbereitungen müssen aber dort auftreten, wo dem Vordringen der fötalen Elemente größere Schwierigkeiten entgegenstehen, so vor allem an den Gefäßen; hier treffen wir denn auch metabolische Gestaltungen, welche zum Teil bereits Erwähnung gefunden haben, zum Teil noch besprochen werden müssen. Wir erinnern an die Substitution der Gefäßwandung durch fötale Elemente einerseits und an die eigentümliche Umgestaltung des syncytialen Plasmas zur Erzielung einer ansehnlicheren mechanischen Leistung gegen die Widerlage auf der anderen Seite.

Auch für ein weiteres wichtiges Phänomen ist die fötale Zellleistung erforderlich. Es wurde bereits der Tatsache Erwähnung getan, daß das mütterliche Blut frei das Trophoblastgewebe bespült und in den späteren intervillösen Räumen gleichfalls mit dem fötalen Gewebe in direktem Kontakt ist. Daß nun bei diesem Anlasse keine Gerinnung des Blutes eintritt, wurde bisher damit erklärt, daß dem Trophoblast die Fähigkeit des Gefäßendothels — Gerinnung zu verhindern — gleichfalls zukomme. Neben dieser Annahme, welche wohl nur einer Umschreibung der Tatsachen gleichkommt, ist nun mit dem Nachweis proteolytischer Fermente im Chorionepithel eine Erklärungsmöglichkeit

in dem Sinne geboten, daß wir uns vorstellen, der Zottenoberfläche lagere dauernd eine mehr oder minder breite Albumosenschicht auf, entstanden durch den Einfluß der Fermente des Chorionepithels auf die Eiweißköper des mütterlichen Plasmas, und diese verhinderte den Eintritt der Gerinnung des maternen Blutes vermöge ihrer diesbezüglichen bekannten Qualitäten. Diese kapillare, die Zottenoberfläche deckende Hüllschicht kann von derart geringen Dimensionen sein, daß wir im retroplazentaren Bluterguß beispielsweise Albumosen nachzuweisen nicht imstande sind.

Bei diesem Anlasse wollen wir mit wenigen Worten auf die Bedeutung der intervillösen Räume überhaupt zurückkommen. Der Arbeit Waldeyers zufolge war es E. H. Weber, der zuerst die richtige Vorstellung ihrer Dignität und der Beschaffenheit ihres Inhaltes hatte; er sprach von sinuösen Räumen, in welche die fötalen Zotten eingestülpt seien. Später trat Werth mit Nachdruck für das vom Beginne an regelmäßige Vorhandensein eines mütterlichen Blutstromes im Zwischenzottenraum gegenüber einer gegenteiligen Behauptung von Ahlfeld und Hoffmann ein. Auch Ruge behauptete noch, es sei ihm unmöglich, sich von einem physiologischen, der Zirkulation dienenden Vorgang im intervillösen Raume zu überzeugen, geordnete Wege einer Blutzirkulation gebe es hier nicht, von einer geregelten Blutzirkulation sei sicher nicht die Rede. Heute ist es nun eine allgemein anerkannte Tatsache, daß die intervillösen Räume Blut führen, daß sie einen Anhang des mütterlichen Gefäßsystems darstellen und nur insoferne eine Sonderstellung beanspruchen, als die Arterien sich direkt in dieselben öffnen und das Blut aus den Räumen durch die Uterusvenen wieder abgeleitet wird, mithin ohne Interkalierung eines Kapillarsystems; die gegenteiligen Stimmen, das Vorhandensein von Blut im Zwischenzottenraum als etwas Zufälliges oder gar Pathologisches zu deuten, mußten kraft der beweisenden, unanfechtbaren Befunde von Waldeyer, Langhans, Hofmeier, Peters, Bumm u. a. unberücksichtigt bleiben und als irrtümliche Darstellungen angesehen werden. Eine geregelte Zirkulation im Zwischenzottenraum ist für die assimilierenden Funktionen der Chorionzotten unumgängliches Erfordernis.

Die Schilderung der weiter erfolgenden Wachstumsvorgänge der Plazenta bezieht sich auf jenen Teil der Eiperipherie, welcher mit der Decidua serotina in organischer Verbindung ist; denn dort vollziehen sich progressive Vorgänge an den Zotten, während die Zotten der gegenüberliegenden Hälfte mitsamt dem Gewebe der Reflexa der Nekrose verfallen. Zuerst leidet hier das mütterliche Gewebe Schaden durch die mangelhafte Ernährung infolge passiver Streckung, indem unter dem Drucke des wachsenden Ovulums die Gefäße komprimiert werden. Gleichzeitig und im Zusammmenhange damit wird der intervillöse Raum schlechter gespeist, ja er hört unter den obwaltenden Mo-

menten alsbald auf als solcher im Bereiche der Reflexa zu existieren; damit verlieren die Zotten hier ihr Nährmaterial und gehen allmählich zugrunde. Die von Fibrinablagerung begleitete Degeneration des maternen Schleimhautgewebes und der Schwund der Zotten schreitet von dem gegen das Uteruskavum am stärksten prominenten Eipole gegen die Peripherie, also zur Vereinigungsstelle von Decidua reflexa und vera hin, vor; nach v. Tussenbroek ist außerdem schon von Anfang her die Vaskularisation der Zotten auf der Seite der Serotina kräftiger als auf der Reflexa, und dies soll — neben dem mechanischen Momente des Druckes durch das wachsende Ei — prädisponierend für die im Gebiete der Reflexa eintretende Zottenatrophie wirken. Da der Boden, auf dem das Ei inseriert, im Wachstum nicht gleichmäßig Schritt halten konnte mit der rapiden Größenzunahme des Ovulum, so wurde letzteres auch bald aus seiner ursprünglichen Ebene emporgedrängt, ragt nun zuerst buckelartig, später ballonförmig in die Uteruslichtung hinein; dadurch nähert sich aber die Reflexa-Außenfläche der gegenüberliegenden Vera und zum Schlusse verklebt sie mit ihr. Wann diese Verschmelzung der korrespondierenden Flächen vollendet ist, dies dürfte individuellen Verschiedenheiten unterliegen; im allgemeinen entspricht der Zeitpunkt dem fünften Graviditätsmonate. Bis dahin ist die Gestalt der Plazenta ein napfförmige gewesen; ihr Rand krümmte sich über die Vereinigungslinie von Serotina und Vera noch auf das Gebiet der Reflexa. Nun aber hat sich der mediale Teil des Chorions zu einer zottenlosen Membran, der äußere, distale zu einem dichten Zottenaggregat (Ch. frondosum) umgestaltet, und damit ist die definitive, die scheibenförmige Form der Plazenta gegeben: Die Stelle, an welcher sich die bleibende Zottenverbindung zwischen Mutter und Kind ausbildet, entspricht auch der Stelle der ursprünglichen Eiinsertion.

Die reichliche Zottenwucherung auf dem Terrain der Decidua basalis, welche vom Beginne des zweiten Graviditätsmonates an einsetzt, und das tiefere Eindringen der Zotten in die unterliegende Schleimhaut sind es, die das Wachstum der Plazenta in die Fläche und im Höhendurchmesser bedingen; und mit dieser Zunahme steht die Vergrößerung des intervillösen Raumes nach den verschiedenen Dimensionen hin in innigstem Zusammenhang. Für das Wachstum der Plazenta in die Fläche kommt ferner ein Moment in Betracht, welches besonders von Hofmeier hervorgehoben wurde, daß nämlich die Zottenschicht am Äquator des Eies im Gefolge ihres eigenen Wachstums und der Expansion des Eiraumes eine Spaltung der an-

grenzenden Decidua vera bedingt, deren oberer Teil die Fläche der Reflexa vergrößert, während der untere zur Verbreiterung des Eibodens, also der Decidua basalis, herangezogen wird; nach Hofmeier ist dieser Spaltungsprozeß der Decidua vera um die achte Woche beendet, nach anderen nimmt die Spaltung bis in den vierten Graviditätsmonat ihren Fortschritt, bis sich eben die Reflexa dicht der gegenüberliegenden Vera angelegt hat, nach v. Herff währt dieser Vorgang sogar bis zur Hälfte der Schwangerschaftsdauer. — Die in die Gewebsschichten der Dezidua vordringenden Zotten zeigen nun ein ganz bestimmtes histologisches Gepräge, wie es auf Tafel V, Fig. 16 ersichtlich ist: Ein Zottenbäumchen vergräbt sich mit zahlreichen Wurzeln und Würzelchen in den mütterlichen Geweben, indem von der Kuppe jeder einzelnen Sprosse eine mächtige Zellenwucherung hervorquillt, die von der Langhans-Schicht ihren Ausgangspunkt genommen; diese »Zellsäulen« (Merttens, Langhans) verbreitern sich peripher und senden Ausläufer in die Umgebung. Man gewinnt den Eindruck, in diesen zelligen Elementen die eigentlichen mechanischen (und wohl auch in chemischer Richtung wirksamen) Mittel erblicken zu müssen, deren sich die Zotte in ihren Wachstumsbestrebungen bedient, um den Widerstand zu überwinden, den die mütterlichen Gewebe ihrem Eindringen entgegensetzen; es sind die Sappeure, die Minenarbeit verrichten und dem nachdrängenden Mesoderm den Weg bahnen. Auf dieser Strecke versehen sie möglicherweise auch noch assimilatorischen Dienst im Sinne der Verarbeitung und Aufnahme von Nährmaterial, welches ihnen als Gewebsflüssigkeit oder zerfallendes maternes Gewebe zur Verfügung steht; vielleicht ist dieser Arbeitsteil aber nur dem Syncytium übertragen, welches, an der Zottenkuppe durch die in lebhafter Teilung und Vermehrung befindliche Grundschicht durchbrochen und zur Seite geschoben, deren Seitenränder umkleidet und auch alsbald wieder, wenn die Zotte ihr Ziel, dem sie zustrebt — die mütterliche Gefäßbahn — erreicht hat, ihre äußere allseitige Bedeckung bildet. So würden die beiden Formationen, genetisch gleich, nur nach den jeweiligen funktionellen Erfordernissen abwechselnd in Erscheinung treten. Die strukturellen Bestandteile der Zotten sind eben durchwegs kindlicher Herkunft; von mütterlichen, mit der sich entwickelnden Plazenta in Kontakt tretenden Geweben bleiben schließlich nur einige, die Arterien, welche das Blut den intervillösen Räumen zuführen, einkleidende Gewebspfeiler übrig, welche anfänglich in Gestalt beetartiger Erhabenheiten und Wülste der Dezidua, nun als zungenförmige Erhebungen derselben in die Plazenta einstrahlen und diese in einzelne

Bezirke (Kotyledonen) sondern. Damit fällt die geläufige Trennung in mütterliche und kindliche Plazenta; es gibt eben nur eine, die fötale Plazenta, und von der Mutter wird nur das Blut gespendet, welches in den Zwischenzottenräumen kreist. Nach Bumm stellt nun jeder Kotyledo ein besonderes »mütterliches Zirkulationsgebiet dar, in welches das Blut aus den Arterien der Septa zuströmt und aus dem es durch die Venen an der Oberfläche des Kotyledo abgeführt wird. Ein weiterer Abzugskanal wird durch einen venösen Plexus (Randsinus) gebildet, der dem Rande der Plazenta entlang verläuft und einerseits mit den Venen der Muskelwand des Uterus kommuniziert anderseits viele Ausläufer abschickt, die gegen die intervillösen Räume zu ausmünden«.

Auch in der tierischen Plazentation ist vielfach die ausschließliche Beteiligung fötalen Gewebes an dem Aufbau des eigentlichen Nährorganes betont worden; erinnert sei an die Schilderung von Hubrecht betreffs der Keimblase von Sorex und an die Darstellung Duvals von der Placenta zonaria der Raubtiere.

Betreffs des Fortganges der Entwicklung der menschlichen Plazenta sei auch noch die bereits an anderer Stelle erwähnte Eigentümlichkeit hervorgehoben, daß die Zotten in keine Verbindung mit den Drüsen der Uterusschleimhaut treten; dieses Verhalten beobachtet man sonst nur noch bei Primaten, während in den übrigen Säugerreihen die Beziehungen der sich entwickelnden Plazenta zu den Uterindrüsen in größerem oder geringerem Ausmaße kenntlich sind. So schreibt beispielsweise Strahl: »Man kann für die primären Zotten (der Placenta zonodiscoidalis) ohne jeden Zweifel die Beziehungen zu den Uterindrüsen verfolgen, nachweisen, wie sie in solche derart einwachsen, daß sie einen Pfropf von syncytial umgewandeltem Epithel vor sich herschieben.«

Einiger Beziehungen der Zotten zum intervillösen Raume und zu den maternen Blutgefäßen wäre noch Erwähnung zu tun. Wir haben die Zotten teils frei im intervillösen Raum flottieren sehen, teils wieder mit ihren Kuppen in der Trophoblastschale verankert (»Haftzotten«). Im weiteren Verlaufe des Wachstums der Plazenta und mit der Größenzunahme der Blutsinus lagern sich nun nach Strahl »von neuem Spitzen bis dahin freier Zotten an das basale Ektoderm an«. Die Anlagerung erfolgt mittels analoger Wucherungen der Langhans-Schicht, die wir beim Vordringen der Zotten in mütterliches Schleimhautgewebe als »Zellsäulen« kennen gelernt haben. Diese Schicht von Langhans-Zellen tritt nun mit der peripheren Begrenzung des intervillösen Raumes in Relation; die letztere wird nach den Unter-

suchungen der Schule Langhans (Reinstein-Mogilova, Rohr) durch eine Lage zelliger Elemente, dem Ektoblast entstammend, dargestellt. Später stößt die üppige Proliferation der Zellsäulen auf das materne deziduale Gewebe und bleibt mit demselben in kontinuierlicher geweblicher Verbindung, oder es trennt eine mehr minder breite Fibrinschicht (Nitabuch) die beiden Strukturen; den ersteren Modus findet man häufiger bei jungen Zotten. Weshalb es zu diesen Fibrinbildungen kommt, ist noch nicht völlig geklärt; Leopold denkt dieselben hervorgerufen durch den destruktiven Einfluß der Chorionzotten, da man in der Vera derartige Erscheinungen vermißt, Webster zieht zur Erklärung ihrer Genese Störungen der Lymphströmung heran, durch welche Deziduazellen zugrunde gingen. Indem nun weiterhin diese Wucherung der Langhans-Schicht, sobald die feste Verbindung mit den mütterlichen Geweben erreicht ist, schwindet, grenzt das bindegewebige Stroma der Zotte an die deziduale Zone. An derartigen Stellen sollen nun nach Angabe von C. Ruge zwischen fötalen und mütterlichen Gefäßen Anastomosen auftreten, was von Hofmeier und Waldeyer entschiedenst in Abrede gestellt wird.

Die Erweiterung des intervillösen Raumes ist eine Folgeerscheinung der eigentümlichen Wachstumsverhältnisse der in das Dezidualgewebe vordringenden Zotten, indem immer neue deziduale Gefäßbahnen der Angriffspunkt der Zotten und ihrer Derivate werden Es müssen nun besondere chemotaktische Einflüsse sein, die eine bestimmte tropistische Bewegungsrichtung der letzteren gegen die maternen Gefäßbahnen hin bedingen. Die Venenwand hat ein eigentümlich hyalines Gepräge angenommen, es treten in ihr große Zellen auf, die an deziduale Elemente erinnern; das Endothel des Gefäßes ist noch schön erhalten, ja stellenweise sehe ich an demselben Mitosen Drängt nun die Zotte mit ihren vorgeschobenen Zellproliferationen an das Gefäß heran, so ersetzen die Zellmassen diese Gefäßwand an einer Seite, oder sie umgreifen die ganze Peripherie derselben, das Gefäßendothel geht verloren, und nun ist das mütterliche Blut wieder in direkten Kontakt mit den Langhans-Elementen getreten, welche ja genetisch den Zellen der früheren Trophoblastschale analog sind. In Fig. 10 auf Tafel III ist das deziduale Gefäß, gegen welches die Zotte mit den Zellsäulen *(z)* andrängt, noch deutlich zu erkennen; an seiner oberen Umrandung sehen wir das Endothel *(e)*, die seitlichen Wände des Gefäßes haben sich in ein zelliges Aggregat umgewandelt, das stellenweise noch dezidualen Charakter trägt *(d)*, an anderen Orten morphologisch mit den Ektoblastelementen überein-

stimmt *(ec)*; jeder einzelnen Zelle ihre deziduale oder ektodermale Abkunft nach dem histologischen Gepräge mit Bestimmtheit zuzuerkennen, ist wohl kaum durchzuführen, hingegen ist die Verfolgung der geweblichen Kontinuität der Zellen, die wir als ektodermal bezeichneten, mit der Zellmasse an der Zottenkuppe durch die Schnittserie für die Auffassung ihrer genetischen Bedeutung maßgebend. Es zirkuliert somit das mütterliche Blut nicht nur in den ersten Entwicklungsstadien der Plazenta, sondern auch fernerhin in Räumen, die von fötalen Zellen umgeben sind und nur gegen die mütterliche Seite hin ein Endothel tragen, dort, wo eben die Kommunikation stattfindet zwischen den genannten Blutsinus und der mütterlichen Blutbahn. Ist über die Dignität des intervillösen Raumes auch das letzte Wort noch nicht gesprochen, so drängen mich meine Untersuchungen an einer Reihe gravider Uteri zu der genannten Erklärung, die in letzter Zeit auch von anderen Untersuchern propagiert wird (Voigt u. a.) und mit den Befunden von Peters, Siegenbeek van Heukelom an jungen menschlichen Keimblasen, sowie mit den Erfahrungen Hubrechts, Duvals etc. über tierische Plazentation im Einklange steht.

Das Wachstum der Zotten könnte nun ins Ungemessene gehen, würden nicht bestimmte Momente demselben eine Schranke setzen, und diese Momente sind die Abnahme der Wachstumsenergie der Zotten einerseits und die konsensuelle Reaktion der Dezidua in zweiter Richtung. Die proliferierende Ausbildung der Zellsäulen und deren Abkömmlinge macht Halt, sobald den Zotten genügend mütterliche Gefäßräume zum Zwecke ihres Bedarfes an Nährmaterial für den wachsenden Organismus zur Verfügung sind; die Sprossung von Seitenästen an den Zotten mit Formierung ursprünglich syncytialer Appositionen, welche nachträglich und allmählich die übrigen Gewebsbestandteile aufnehmen, bleibt aus, es treten nur kleine seitliche Exkreszenzen des Syncytiums gelegentlich auf: Die menschliche Plazenta erhält im Gegensatz zur tierischen Plazentogenese bereits in frühen Graviditätsmonaten ihre bleibende Gestalt, und in der weiteren Folge findet eine Größenzunahme nur in geringerem Ausmaße statt. Die mächtige Wucherung der Uterusschleimhaut, welche sich zur Dezidua umgestaltete und vermöge ihres lockeren Gefüges und der starken Durchfeuchtung des Gewebes dem Vordringen der Zotten überaus günstige Bedingungen schafft, stellt weiterhin einen wichtigen Schutz für die mütterlichen Gewebe insoferne dar, als ihre Dickenzunahme anfänglich parallel dem Wachstum des Eies erfolgt. So umschließt die Dezidua anfänglich auch das Ei völlig; und wenn

dann von dessen Außenfläche sich die mächtigen Zellmassen entwickeln, welche »wie eine große Saugplatte« (Aschoff) dem mütterlichen Gewebe auflagern, so ist die Dezidua schon von einer derartigen Breite, daß immer eine gewisse Zone derselben von den fötalen Elementen frei bleibt; und das gleiche Verhalten beobachtet man auch in der ferneren Ausbildung und Proliferation des Zottensystems. Nur stellenweise vermögen die Zotten bis zur Muskulatur vorzudringen, wie ich dies an einem der von mir untersuchten Objekte sehe; dies ist aber die Ausnahme und streift bereits pathologisches Gebiet.

Einige Phänomene bei abnormem Sitze der Gravidität.

Dem Plane entsprechend, welcher dem vorliegenden Werke zur Grundlage dient, wird sich die Besprechung auf bestimmte Punkte beschränken müssen, und zwar sollen bloß die Beziehungen des wachsenden Eies zu den mütterlichen Geweben in großen Zügen ihre Erörterung finden. Weshalb es gelegentlich zur Ansiedlung des Eies in der Tube kommt, wissen wir noch nicht mit Bestimmtheit. Nach Schauta ist die Prädisposition für die Mehrzahl der Fälle in katarrhalischen, besonders gonorrhoischen Prozessen der Genitalschleimhaut zu suchen. Die Implantation des Ovulums in die Tubenwand erfolgt nach der zuerst von Füth ausgesprochenen und begründeten Ansicht in gleichem Sinne wie im Uterus durch ein selbständiges Vordringen in die Tiefe und Entwicklung innerhalb der Gewebsschichten. Die Art des weiteren Wachstums aber, welches zu einer Zerstörung der Muskelschichten und der übrigen Wandelelemente der Tube führt, findet seine Begründung in der anatomischen Verschiedenheit des Eibettes, also vor allem der Schleimhaut. Nach den klassischen Ausführungen Aschoffs ist nämlich »die außerordentlich starke Zerstörung der Tubenwand an der Plazentarstelle durch einwachsende fötale Zotten« verursacht durch die mangelhafte oder ganz fehlende deziduale Umwandlung der Tubenschleimhaut. »Das dicke Polster der uterinen dezidualen Schleimhaut genügt, um das Ei während seiner Einsenkungsperiode ganz aufzunehmen, während in der Tube das Ei in derselben Zeit durch die dünne Mukosa bis in die Muskelschicht vordringt, ehe es genügenden Halt gefunden hat.« Es fehlt somit der Schutz der mütterlichen Gewebe, der im Uterus durch die Ausbildung einer breiten

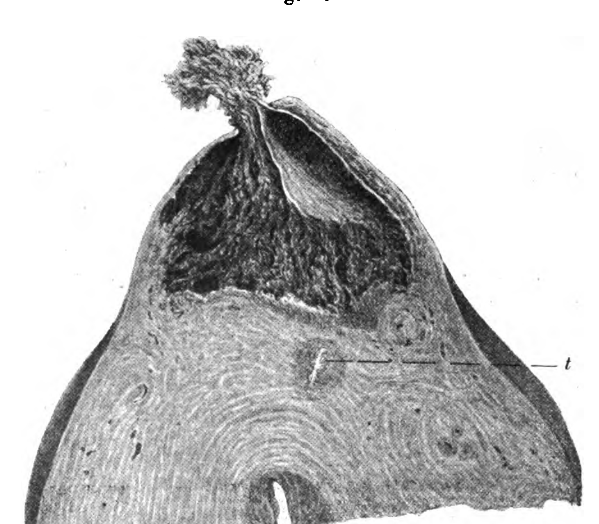
Deziduaschicht erreicht wird; schon der obere Eipol wird daher von Bindegewebe und Muskulatur bedeckt, indem das Ei schnell in die Tiefe wächst und seitwärts die Schleimhaut mit den zugehörigen Muskelschichten so weit aufwühlt, bis es vollständig umkleidet tatsächlich innerhalb der Wand der Tube liegt. Es mangelt somit an der Tube an einer aufnahmsfähigen Schleimhaut; das Ei wandert bis in die Muskelschicht, und die abgespaltenen Wandschichten umfassen dasselbe. Die nun folgenden Wachstumsprozesse an den Zotten zeigen formale Übereinstimmung mit den analogen Vorgängen bei uterinem Eisitze; aber da das Lager, gegen welches sich die destruktive Tätigkeit der Chorionelemente richtet, ein anderes ist, so wird auch die vollbrachte Außenleistung eine andere. In das ödematöse Bindegewebe, welches die Muskelbündel trennt, dringen die fötalen Zellreihen ein, sie dringen bis unter das Peritoneum, und es muß auf geringfügigen Anlaß hin zur Dehiszenz der Lamellenzüge kommen, wenn nicht diesem Ereignisse durch Überdeckung der Serosa mit Fibrin, Organisierung dieser Auflagerungen, Verdickungen und Verwachsungen der Serosa zuvorgekommen wurde. Diese Destruktion der fötalen Zellmassen richtet sich nun ebenso wie gegen Muskulatur und Bindegewebe der Tubenwand auch gegen die Gefäße. Das Vordringen der chorialen Elemente ist ja durch das Streben, mütterliche Blutbahnen als Quellen der für den Keim erforderlichen Nährmittel zu erreichen, gekennzeichnet. In der Tubenwand werden nun auch größere Zweige des Gefäßsystems arrodiert, da ein breiteres Schleimhautlager wie im Uterus mit Dilatation präexistenter Kapillaren nicht existiert. An einem Präparate einer Tubargravidität, welche durch keine nennenswerte Blutung gelitten hatte, sollen nun diese Einflüsse des fötalen Zellaparates auf materne Gefäße illustriert werden. (Der in der Amnioshöhle liegende zugehörige Embryo hatte eine Länge von 8·5 *cm*, die Tubenwand war auf 1·9 *cm* Breite verdickt; die Exstirpation des Fruchtsackes hatte wegen Ruptur erfolgen müssen.) Als Paradigma ist ein größeres venöses Gefäß (auf Tafel V, Fig. 17) in der Zeichnung wiedergegeben. Die Venenwand *(g)* ist in eine strukturlose, von großen hellen Zellen durchsetzte Membran umgewandelt, die an einer Stelle, wo die Chorionzotte *(ch)* mit der Wucherung ihrer Außenelemente an sie herandrängt, eine Lücke trägt, in welche diese Zellen hereinfluten, um mit den im Lumen des Gefäßes befindlichen, dessen innere breite Auskleidung formierenden Zellen *(z)* in Kontinuität zu treten. Diese letzteren Zellen unterscheiden sich von den Langhans-Elementen durch einen größeren, lichteren Kern, der ein Kernkörperchen umschließt, und einen breiteren, va-

kuolären Protoplasmaleib. Das eigentliche Gefäßendothel ist bis auf kleine Reste *(e)* geschwunden; die genannten Zellen *(z)* stehen mit der Unterlage durch schmale Gewebsbrücken in organischem Zusammenhang und dürften wohl proliferierten Endothelien entsprechen, wie sie auch sonst an physiologischerweise nicht mehr benützten Gefäßbahnen (Nabelgefäße, Duct. Botalli) oder an Gefäßen mit stark wechselnder Weite, beziehungsweise im Gebiete von Entzündungsherden gefunden werden. Noch weitere Fortschritte hat der Einbruch der fötalen Zellen in einem Gefäße (auf Fig. 18) gemacht, wo die Zellwucherung von zwei Zottenköpfen ausgeht und in breiten Massen in das Lumen (bei *eb*) einbricht. Durch Orzeïn (Pranter) ist die Elastika *(el)* dargestellt, die am längsten der dezidualen Reaktion der Gefäßwand Widerstand leistet, aber unter der arrosiven Tätigkeit der chorialen Zellmassen entsprechend deren Einbruchsstelle ins Gefäß einen Defekt erkennen läßt. Ist einmal der Widerstand der Venenwand gebrochen, so ist den Zotten Gelegenheit gegeben, ins Gefäßlumen zu gelangen; hier können nun dieselben durch eigenes Wachstum in entfernter gelegene Gefäßbezirke geraten, oder es tritt ein Vorgang ein, wo einzelne Zotten oder Zottenbestandteile, von ihrer Matrix losgelöst, vermöge der Kraft des Blutstromes in abseits liegende venöse Bahnen geraten. Dieses Phänomen, welches sich bei bestehender uteriner Gravidität in den serotinalen Venen manchmal beobachten läßt, bezeichnet Veit als »Zottendeportation«. Treffend wird von Ulesco-Stroganowa die geschilderte Durchwucherung der Muskulatur und Eröffnung der Gefäße der Tubenwand als »physiologische Notwendigkeit« bezeichnet, hervorgerufen durch die bestehenden, früher definierten Entwicklungsbedingungen. Zur Erlangung eines plazentaren Kreislaufes, ohne welchen die Entwicklung des Keimes ja unmöglich wäre, müssen eben schonungslos venöse Gefäßbahnen von den proliferierenden Zotten gewonnen werden, wie dies von Kühne, Aschoff, Füth, Petersen, Leopold, Cornil, Krönig u. a. erwiesen wurde. Ob man mit U.-Stroganowa »als Ursache des destruktiven Einflusses der fötalen Zellen auf die Muskelschicht und des tieferen Eindringens der Zotten in dieselben in bestimmtem Grade eine schwächere Entwicklung der Nitabuchschen Fibrinschicht ansehen kann«, bleibe dahingestellt. Lediglich als Hypothese sei es auch nur gedacht, wenn ich in der produktiven Wucherung der Innenschicht der venösen Eileitergefäße ein gewisses Schutzmittel gegen den deletären Einfluß der mächtigen Blutwelle auf die sich entwickelnde Gravidität sehe, da ein Blutstrom ja hervorquellen müßte im Momente der Usur der großen Gefäßbahn durch das Zottengewebe und seine

Derivate, und der nun weit schwächer wirksam sein wird, sobald das Gefäß in seiner Lichtung wesentlich beeinträchtigt ist.

Den destruktiven Einfluß der Zotten und ihrer Abkömmlinge auf den mütterlichen Boden vermöge ihrer aktiven Tätigkeit illustrieren in gleich prägnanter Weise die Fälle von intramuraler Gravidität, wo das Ovulum im Uterusparenchym seinen Sitz hat. Die Abbildung eines derartigen Falles in nachstehender Fig. 2 zeigt die Uteruswand an einer zirkumskripten Stelle von den Zotten usuriert, die nun büschelförmig aus der Perforationsöffnung hervorragen. Bei der mikroskopischen

Fig. 2.



u = Uterushöhle, *t* = Tubenlumen.

Untersuchung dieser Stelle und deren Umgebung erweisen sich die Muskelzüge des Uterus durch Reihen von Langhans-Zellen teils substituiert, teils infiltriert, sobald diese Zellenzüge in den Muskelinterstitien gelagert erscheinen. Diese Wucherungen streben bis zur Serosa, die der Oberfläche parallele venöse Gefäßchen führt, aber weder Fibrinauflagerungen noch bindegewebige Verdickungen zeigt. Die Gefäßwände sind vielfach von den chorialen Elementen ersetzt und durchwachsen. An der Rupturstelle sind durch den Defekt der Serosa, deren zugeschärften Rand umstülpend, die Zotten durchgebrochen; und an der inneren Fläche dieser Kulisse sind fötale Zellager noch stellenweise kenntlich. Das biologische Attribut der fötalen ektodermalen Zellen,

ihre konsumptiv-deletäre Wirkung auf maternes Gewebe, wie dies die Untersuchungen von Marchand, Peters, Kölliker, Aschoff, Werth u. a. lehrten, prägt sich hier in ganz besonderem Grade aus; das Ovulum hat sich im interstitiellen Teile der Tube *(t)* angesiedelt, gelangte dann bei seinem Wachstum durch die Wandschichten des Eileiters in die äußeren Muskellager des Uterus, hier unter Ausbildung des Zottenbaumes die Gewebe destruierend und nun eine haselnußgroße, bucklig über die Uterusoberfläche vorspringende Prominenz darstellend. Auf dem Durchschnitt (Fig. 2) erkennt man die noch bestehende periphere materne Hüllschicht auf eine schmale, durchscheinende Gewebsschale reduziert, die durch grubige Absumptionen an der Innenwand wie ausgenagt erscheint und an ihrer Kuppe einen Defekt trägt, das Resultat des gebrochenen Widerstandes.

[Von einer Literaturbeigabe zu diesem Abschnitte wurde angesichts der erschöpfenden diesbezüglichen Verzeichnisse in den zitierten Arbeiten von Strahl (in Hertwigs Handbuch der Entwicklungsgeschichte 1902), Pfannenstiel (in Winckels Handbuch der Geburtshilfe, 1904) und Aschoff (im Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie, Bd. XII) abgesehen.]

Verzeichnis der Abbildungen.

Tafel I (zum Kapitel: Histologie).

Fig. 1. Präparat aus Flemmings Lösung. Färbung mit Safranin-Pikrinsäure. Zeiß D, Ok. 4, Tub. L. 16 *cm*. *b* = Bürstenbesatz mit basaler knötchenförmiger Anschwellung; *s* = Syncytium; *e* = Exoplasma; *f* = Fettröpfchen; *l* = Langhans-Schicht; l^1 = Langhans-Zelle in Mitose; *v* = vakuoläre Zelle. (Vergrößerung 1:500.)

In der Abbildung oben ein breiter keulenförmiger Sproß; unten Längsschnitt einer Zotte. (Der zugehörige Fötus 12 *mm* lang.)

Fig. 2. Bei gleicher Vergrößerung (500:1) Saum einer Zotte aus Müllers Flüssigkeit. *s* = Syncytium mit Wabenstruktur; *ks* = Kerne des Syncytiums; *v* = vakuoläre Zelle; *b* = Bindegewebs-Stromazelle (zugehöriger Fötus 2 *cm* lang). Färbung: Hämatoxylin-Eosin.

Fig. 3. Dasselbe Objekt nach Fixierung in Platinchlorid. Färbung: Hämatoxylin-Eosin. Zeiß D, Ok. 2, Tub. 12 *cm*, Vergrößerung 200:1 *kr* = kernhaltige rote Blutkörperchen; *l* = Langhans-Schicht; *s* = Syncytium; *vr* = vakuoläre Räume im Syncytium; *Sp* = syncytialer Sproß.

Tafel II (zu Kapitel: Eisenresorption).

Fig. 4. Übersichtsbild einer achtwöchentlichen Plazenta. Zeiß B, Ok. 4, Tub. 16 *cm*, Vergrößerung 150:1.

Fig. 5. Einige Zotten derselben Plazenta, wo stärkere Resorption stattfindet, bei starker Vergrößerung (400:1), Zeiß D, Ok. 4, Tub. 16 *cm*.

Fig. 6. Zotten einer Plazenta eines 10 *cm* langen Fötus mit Eisenresorption. Gleiche Vergrößerung wie vorhergehende Abbildung.

Tafel III (zu Kapitel: Fettresorption).

Fig. 7. Übersichtsbild einer Plazenta aus dem zweiten Graviditätsmonat, Fixierung in Flemmings Gemisch. Paraffinpräparat, ungefärbt. *d* = Deziduazellen. Vergrößerung 70:1.

Fig. 8. Vom gleichen Objekte zwei benachbarte Zotten bei stärkerer Vergrößerung (400:1). *fs* = Fett im Syncytium; fs_1 = Fett im Syncytium zwischen zwei Langhans-Zellen (*l*); *fb* = Fett im Bindegewebe; *fv* = Fett in einer vakuolären Zelle; *v* = vakuoläre Zellen.

Fig. 9. Nabelstrangwurzel einer dreimonatlichen Plazenta. Zeiß B, Ok. 4, Vergrößerung 150:1. *ch* = Chorionzotten, *m* = mediale Zone des Nabelstranges, *c* = zentrale, *p* = periphere Zone.

Fig. 10. (zum Kapitel: Wachstum der Zotten). Präparat aus Müllers Flüssigkeit, Zelloidin, Färbung mit Hämalaun-Eosin. Zeiß D, Ok. 1, Tub. 12 *cm*, Vergrößerung 150 : 1. s = syncytialer Stamm; s_1 = syncytiale Randzone; sv = vakuoläre Räume im Syncytium; e = Gefäßendothel; u = Uterindrüse; ec = Ektoblastzellen; d = Deziduazellen; ch = Chorionzotte; z = Zellsäulen; g = Gefäß.

Tafel IV (zum Kapitel: Fett in fötalen Organen).

Fig. 11. Herz eines reifen Fötus. Gefrierschnitt. Vorherige Fixierung in Flemmings Lösung. Zeiß, D, Ok.. 4, Tub. 16 *cm*, Vergrößerung 500 : 1.

Fig. 12. Leber eines reifen Fötus. Fixierung in Flemming. Gefrierschnitt, Färbung mit Fettponceau. Zeiß A [2], Ok. 4. Tub. 16 *cm*, Vergrößerung 30 : 1.

Fig. 13. Niere eines sechsmonatlichen Embryo. Gleiche Behandlung wie in Fig. 12, Vergrößerung 70 : 1. g = Glomerulus; fb = fettführendes Bindegewebe; tc = Tubuli contorti.

Fig. 14. Paraffinpräparat nach Flemming Fixierung. Querschnitt eines Tubul. contort. f = Fett in Epithelzellen; b = Bindegewebszelle fettführend. Vergrößerung 500 : 1.

Fig. 15. Niere eines reifen Fötus. Präparation wie in Fig. 12. Vergrößerung 70 : 1. g = Glomerulus; tb = Tubul. contort.

Tafel V (zum Kapitel: Plazentarwachstum).

Fig. 16. Chorionzotten in deziduales Gewebe eindringend. Plazentarentwicklung eines 2 *cm* langen Fötus. Müllers Flüssigkeit; Hämatoxylin-Eosin. Zeiß B, Ok. 1, Tub. 12 *cm*, Vergrößerung 50 : 1. zs = Zellsäulen; sg = Syncytium in Gefäßen; u = Uterindrüse.

Fig. 17. Tubargravidität. Fixierung in Formalin; Hämatoxylin. Vergrößerung 50 : 1. rg = Rest einer Gefäßwand; g = hyalin degenerierte Gefäßwand; g_1 = Sporn der erhalten gebliebenen Gefäßwandung; ec = Ektoblastwucherung der Zotten; ch = Chorionzotte; z = Zellen im Gefäßinneren.

Fig. 18. Vom selben Objekt. Orzeïnfärbung. el = Elastika; z = Zellen im Gefäßinneren; ch = Chorionzotten; ec = Ektoblastwucherung; eb = Einbruchsstelle derselben ins Gefäß.

Textfiguren.

1. (Präparat des Bettina-Pavillons.) Gravider myomatöser Uterus (nat. Größe). dv = Decidua vera; dr = Dec. reflexa; ds = Dec. serotina; ex = Exocölom.

2. (Präparat des Bettina-Pavillons.) Intramurale Gravidität; doppelt vergrößert. u = Uterushöhle, t = Tube.

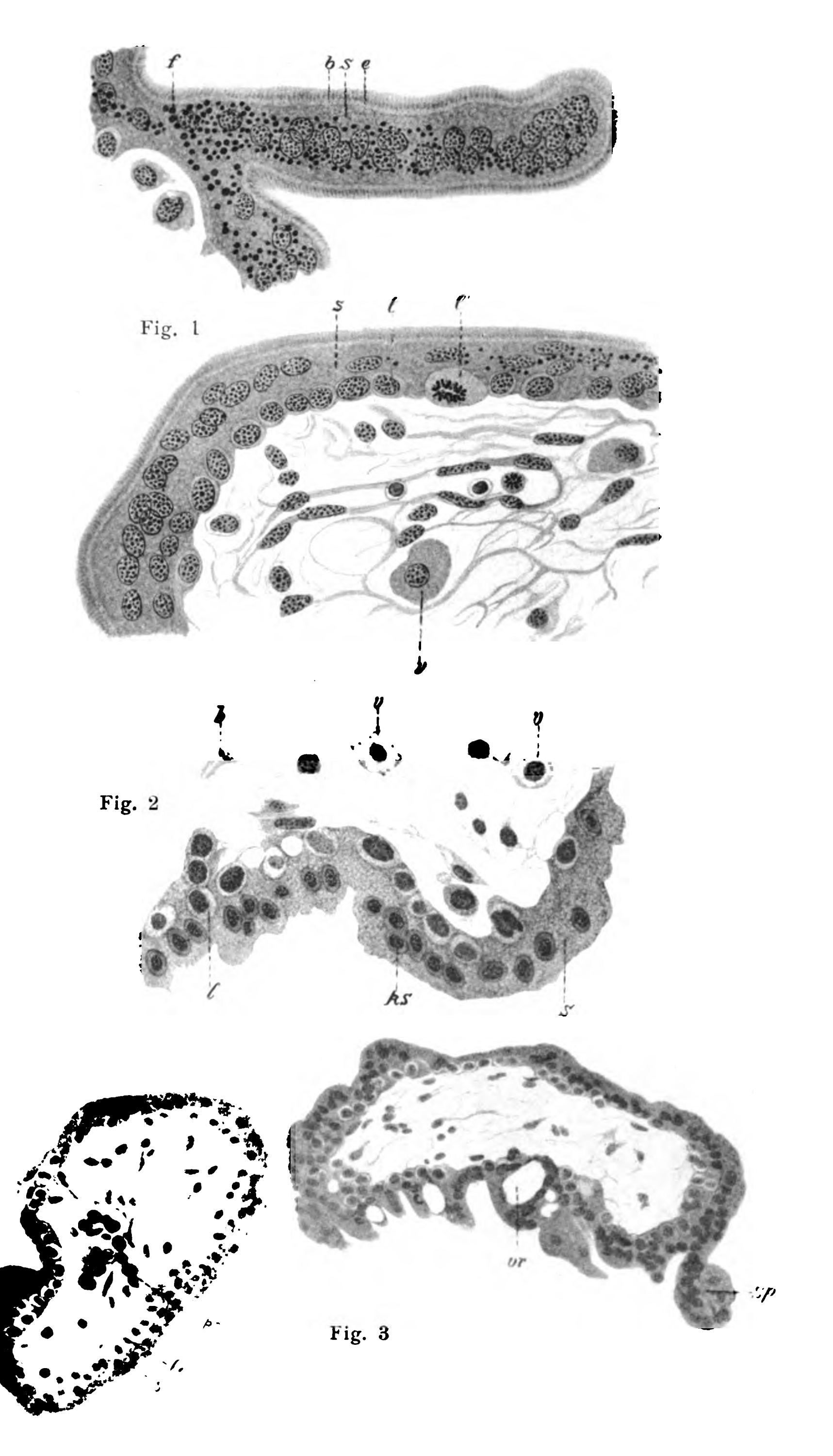
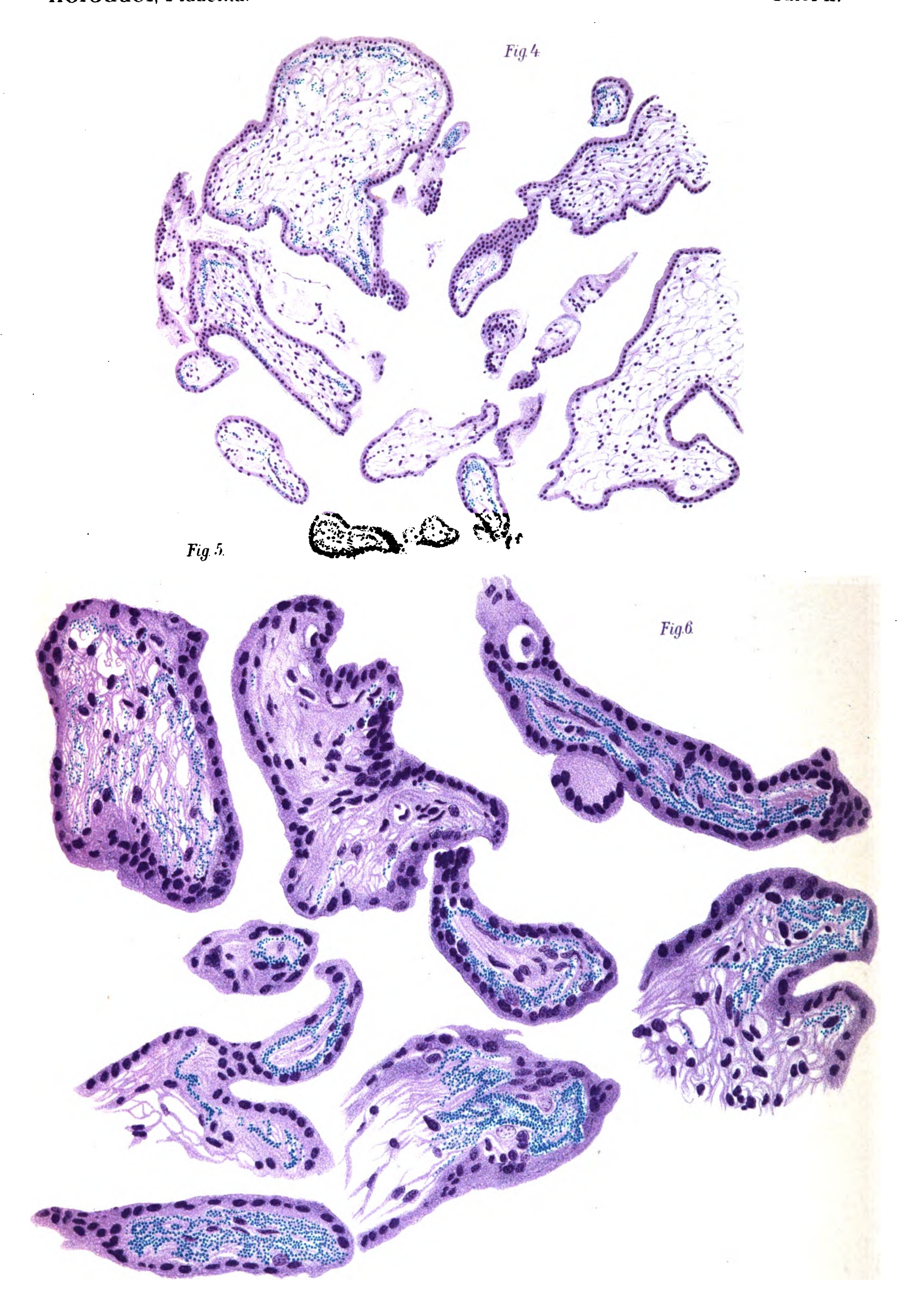


Fig. 1

Fig. 2

Fig. 3

Verlag v. Wilhelm Braumüller, Wien und Leipzig. Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.



Verlag v. Wilhelm Braumüller, Wien u. Leipzig. K.u.k. Hoflith. A. Haase, Prag.

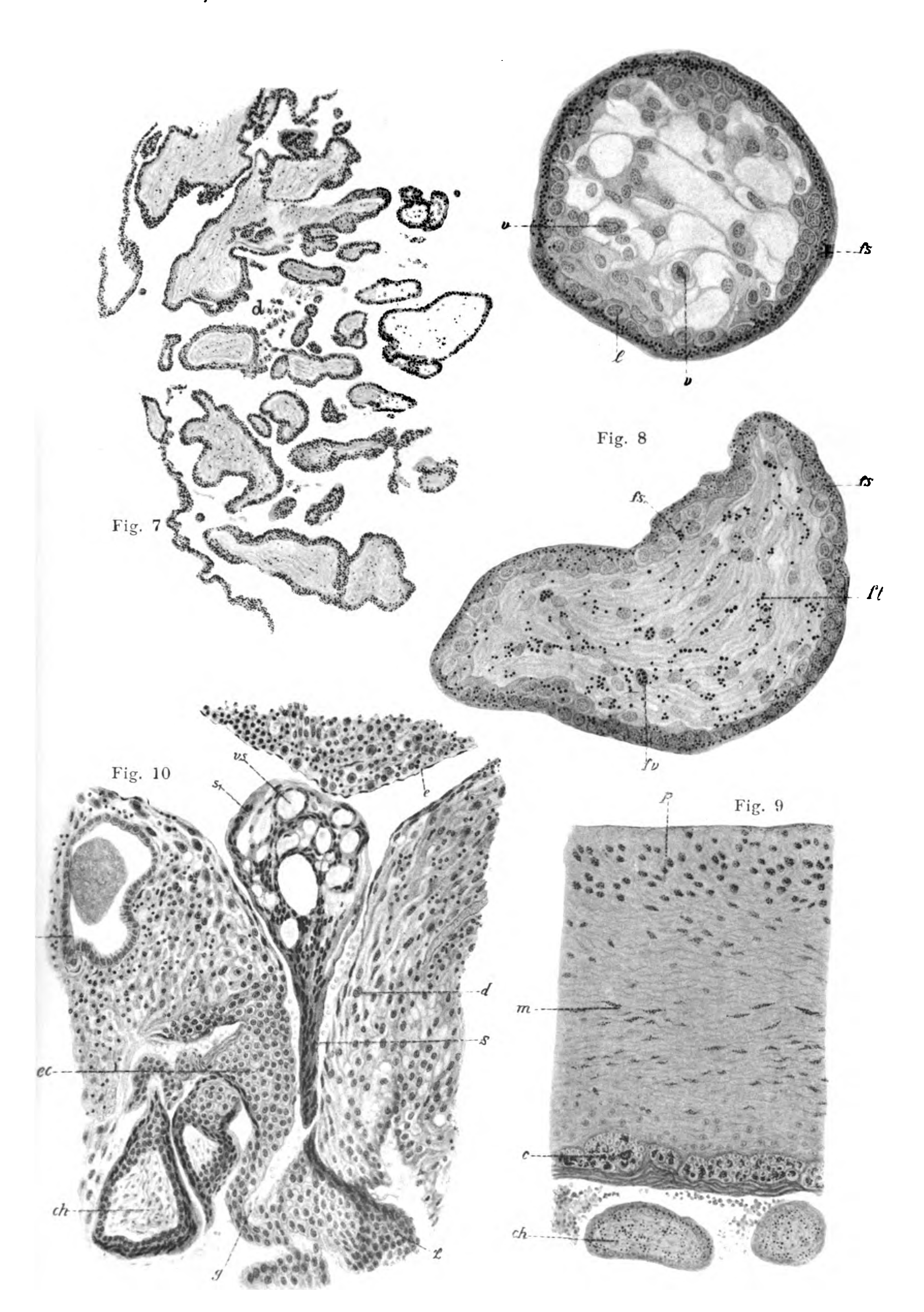


Fig. 7

Fig. 8

Fig. 9

Fig. 10

Verlag v. Wilhelm Braumüller, Wien und Leipzig. Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.

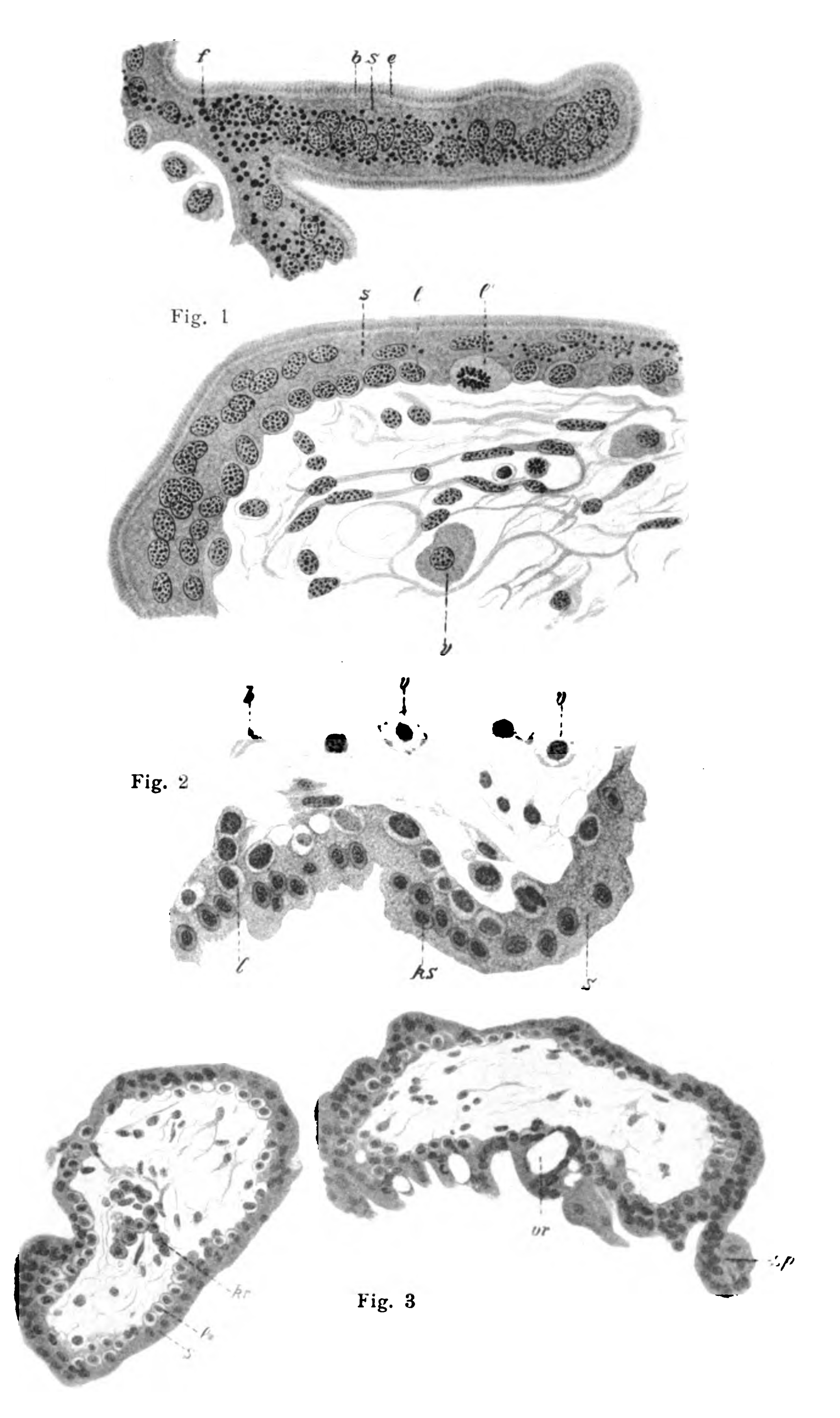


Fig. 1

Fig. 2

Fig. 3

Verlag v. Wilhelm Braumüller, Wien und Leipzig. Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.

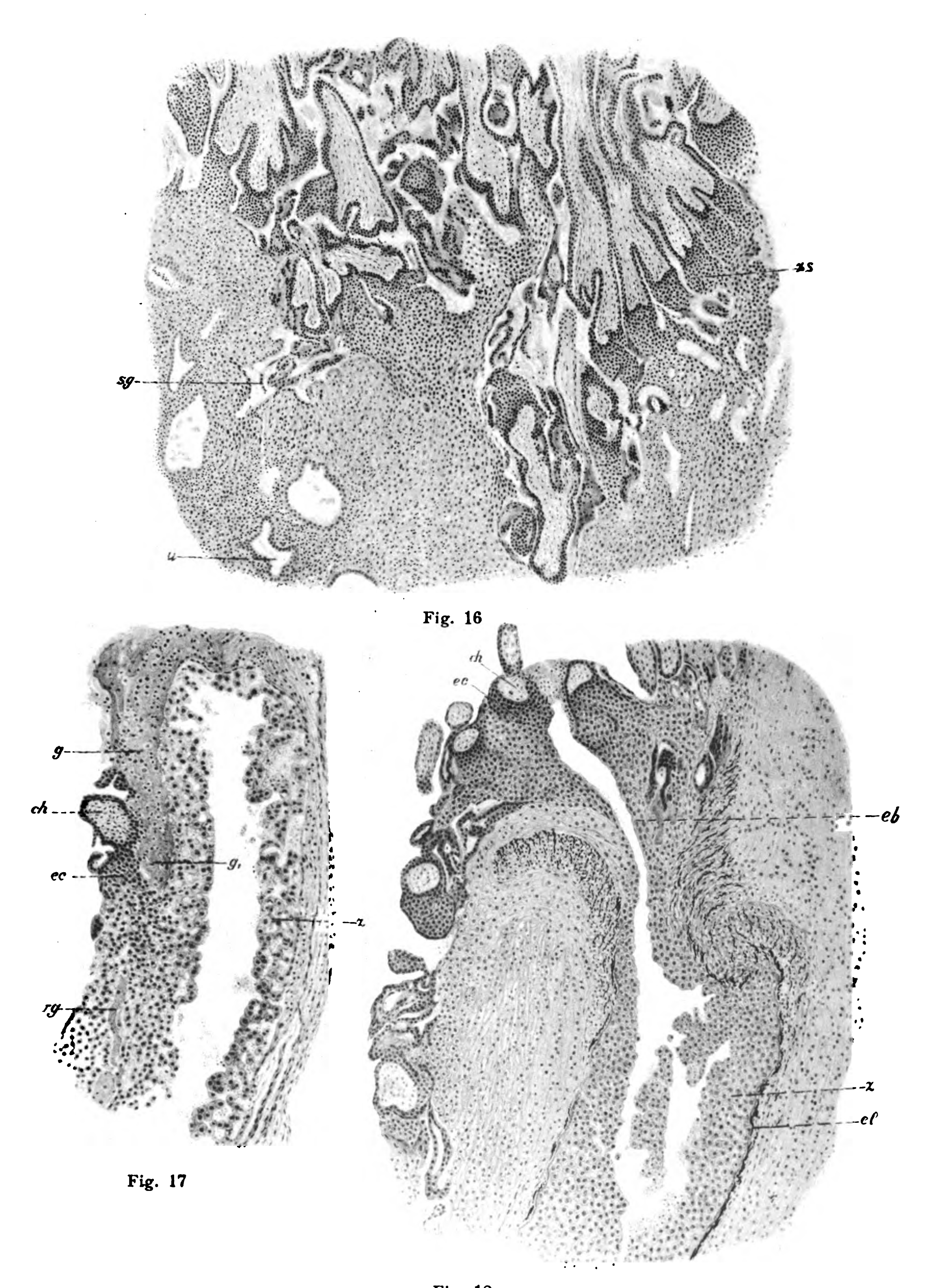


Fig. 16

Fig. 17

Fig. 18

Verlag v. Wilhelm Braumüller, Wien und Leipzig. Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.


G.E. STECHERT & Co
(ALFRED HAFNER)

